

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-03-03>

Изменения микроциркуляторного русла под воздействием яда гадюки, кобры и пчелы

В.П. Куценко¹, кандидат медицинских наук, доцент,

Д.Д. Ковалева¹,

Е.И. Пересада²,

П.В. Селиверстов^{3,4}, кандидат медицинских наук, доцент

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России

²АО «Северо-Западный центр доказательной медицины», Санкт-Петербург

³Северо-Западный государственный медицинский университет

им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

E-mail: val9126@mail.ru

Микроциркуляторное русло может индивидуально реагировать на воздействие как химического вещества, так и яда. Данную особенность можно использовать в диагностике отравлений, в том числе при применении лекарственных препаратов, содержащих цитотоксины и нейротоксины.

Ключевые слова: микроциркуляторное русло, топические препараты, яд, диагностика, капилляроскопия.

Для цитирования: Куценко В.П., Ковалева Д.Д., Пересада Е.И. и др. Изменения микроциркуляторного русла под воздействием яда гадюки, кобры и пчелы. Врач. 2022; 33 (3): 17–22. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-03-03>

В настоящее время достаточно широко распространены укусы змей и насекомых. Ядовитые змеи и насекомые распространены в каждой стране, поэтому данная проблема носит глобальный характер. До недавнего времени от укусов ядовитых змей в мире ежегодно умирали ~500 тыс. человек. Однако несмотря на всю опасность, яд данных животных активно используется в лекарственной промышленности и терапии различных заболеваний. На территории СНГ обитает 56 видов змей, из которых ядовиты 10 видов (семейства: гадюковые – 7 видов, ямкоголовые – 2 вида, аспидовые – 1 вид). Любые укусы змей опасны, так как яды могут нести септические осложнения. Чаще всего укусы ядовитых змей вызывают смерть или тяжелое состояние организма с развитием местного некроза тканей. Есть и такие виды змей, у которых недоразвитый ядовитый аппарат компенсируется токсичной слюной, к ним относятся медянка обыкновенная, тигровый уж, разноцветный полоз [17].

По механизму действия яды всех змей подразделяют на 2 основные группы:

- преимущественно влияющие на нервную систему – нейротоксические или курареподобные. Они вызывают паралич двигательной мускулатуры, угнетение дыхания, сосудодвигательного центра головного мозга;
- преимущественно вызывающие гемолитическое, геморрагическое, отечно-некротическое действие. Влияют на стенки сосудов, кровь, вызывают местные и общие обширные кровоизлияния, отек, некроз тканей, внутрисосудистое свертывание крови.

Механизм действия нейротоксического яда основан на воздействии нейротоксинов I, II на N-холинорецепторы по типу недеполяризующего блока, вызывая паралич поперечнополосатой мускулатуры. В яде также содержатся цитотоксины, которые взаимодействуют с биомембранами, вызывая гемолиз эритроцитов, тем самым осуществляя кардиотоксическое действие. Кроме того, ацетилхолинэстераза, гидролизуя ацетилхолин, может усиливать действие нейротоксинов, а фосфолипаза-A2 потенцирует цитотоксины, вызывает истощение запасов ацетилхолина в нервных окончаниях, оказывает пресинаптическое токсическое действие, высвобождает многие физиологически активные вещества, усугубляющие течение отравления [17].

Цитотоксический и гемолитический вид яда можно рассмотреть на примере яда гадюки. Яд гадюк содержит гиалуронидазу и протеолитические ферменты, фосфолипазу, токсические пептиды, аминокислоты и углеводы. Фосфолипаза-A2 гидролизует лецитины, фосфатидилсерин, фосфатидиэтаноламин, отщепляя жирную кислоту с образованием лизолецитина, который меняет проницаемость биологических мембран, вызывает гемолиз эритроцитов. Также фосфолипаза-A2 оказывает антикоагулянтное действие посредством ингибирования активности протромбиназного комплекса через связывание с фактором свертывания крови Ха, что может напоминать коагулопатию при ряде заболеваний [1, 9, 13, 16]. Гиалуронидаза катализирует гидролиз 2-ацетидамо-2-дезоксид-Д-глюкозы, Д-глюкуроната, разрушает стенки капилляров [10, 11].

Кроме змеиных укусов, наиболее частой причиной обращения в стационары является ужаление пчелами. Яд пчел относится к группе нейротропных и гемолитических, он способствует разрушению клеток, блокируя передачу возбуждения в симпатических ганглиях вегетативной нервной системы и затрудняя передачу через спинной мозг. Пептид мелиттин считается основным физиологически активным компонентом пчелиного яда; в больших дозах он вызывает гемолиз и спазм гладких мышц кровеносных сосудов и внутренних органов. В дозах 4–6 мг/кг пептид ме-

литтин угнетает центральную нервную систему, работу сердца, что может привести к смерти. Пептид апамин усиливает возбуждение и угнетает торможение нервных импульсов, может вызывать судороги, увеличивает функцию надпочечников, повышает содержание биогенных аминов, адреналина, кортизола, кортизона. Также в яде пчел содержится гиалуронидаза и фосфолипаза-A2 [17].

Пчелиный яд обладает нейротропными свойствами, блокируя передачу возбуждения в симпатических ганглиях вегетативной нервной системы и затрудняя передачу через спинной мозг. Малые дозы яда стимулируют изолированное сердце, токсические — угнетают, вызывая нарушения сердечного ритма, проводимости возбуждения в сердце. Фермент лизофосфолипаза или фосфолипаза-B расщепляет лизолецитин и этим уменьшает токсичность фосфолипазы-A2 [26, 28].

Ферменты, входящие в состав пчелиного яда, рассматриваются как антигены и могут вызывать аллергическую реакцию у людей.

Несмотря на то, что змеиный и пчелиный яды опасны для человека, дифференциальная диагностика острых отравлений достаточно затруднена [28]. Поэтому разработка более быстрых и универсальных методов диагностики интоксикаций является важной и актуальной задачей. Наиболее быстрым показателем ответной реакции организма на воздействие токсических веществ являются изменения в микроциркуляторном русле (МЦР), поэтому в качестве метода диагностики интоксикаций можно рассматривать видеобиомикроскопию.

Видеобиомикроскопия — прижизненное наблюдение кровеносных капилляров слизистых и кожных покровов человека с помощью микроскопа, позволяющее оценить характер изменений МЦР. Данный метод является неинвазивным и безболезненным, проводится в реальном времени, не предполагает риска занесения инфекции в организм, не требует дополнительной подготовки пациента, позволяет быстро и наглядно доказать влияние химических веществ на изменения микроциркуляции сосудистой системы, так как состояние капилляров является одним из основных показателей здоровья человека.

Применение местнораздражающих лекарственных препаратов (ЛП), содержащих в своем составе нейротоксический, цитотоксический и гемолитический яды достаточно широко распространено в терапии нарушений опорно-двигательного аппарата, мышечных травм и связанным с ними болевым синдромом. Следовательно, данные ЛП можно использовать для оценки возможности дифференцированной диагностики отравлений с помощью капилляроскопии. Местнораздражающие препараты ввиду разной молекулярной структуры по-разному влияют на организм человека и, в частности, сосудистую систему. Местнораздража-

ющие средства — это ЛП, содержащие в своем составе вещества, способные при местном применении на коже раздражать чувствительные нервные окончания кожи и слизистых оболочек. В результате их действия расширяются кровеносные сосуды, что приводит к улучшению трофики тканей в месте воздействия и подавлению болевых импульсов в результате возникновения «отвлекающего» эффекта.

На российском рынке ЛП наиболее распространенными являются:

- Випросал В — комбинированный препарат, обладающий также анальгезирующим эффектом. В составе содержит яд гадюки в комплексе с камфорой и салициловой кислотой;
- Апизартрон — комбинированный препарат местнораздражающего и противовоспалительного действия. В составе содержит пчелиный яд, метилсалицилат и аллилизотиоцианат. Стимулирует нервные окончания, усиливает перфузию тканей;
- Наятокс — комбинированный препарат местнораздражающего и анальгезирующего действия. В составе имеет яд кобры, камфору рацемическую, метилсалицилат, масло эвкалиптовое, действие которых направлено на раздражение рецепторов кожи и усиление трофики подлежащих тканей.

Видеобиомикроскопия является на данный момент одним из самых перспективных методов в диагностике изменений МЦР, поэтому она была выбрана нами в качестве основного метода исследования.

Основными критериями оценки МЦР можно считать количество капилляров в поле зрения, проницаемость, наличие отека интерстиция, количество слоев капиллярных петель, число скручиваний, наличие адгезии лейкоцитов, форму петли, ее толщину во всех отделах, а также наличие/отсутствие агрегации эритроцитов, сладжа, стаза, тромбоза капилляров.

Сосудистый эндотелий — структурный элемент гистогематических барьеров, регулирующий процессы воспаления, вазомоторику, тромбообразование, синтез белков соединительной ткани и ангиогенез.

Эндотелиальные клетки являются единственным видом клеток организма, которые контактируют непосредственно с кровью. Сбалансированное выделение эндотелием различных регуляторных веществ (дилататорных и констрикторных, агрегантных и дезагрегантных, тромботических и антикоагулянтных, ангиогенных и др.) определяет целостную работу системы кровообращения.

Эндотелиальные клетки первыми вовлекаются в различные патологические процессы. Дисфункция эндотелия отмечается при самых разных патологических состояниях (заболевания органов сердечно-сосудистой системы, дыхания, желудочно-кишечного тракта, почек; обменные и гормональные нарушения; венозная

патология нижних конечностей; ревматологические и онкологические заболевания; заболевания в акушерской и стоматологической практике; полиорганная недостаточность и др.).

Механизм дисфункции эндотелия связан прежде всего с неадекватным увеличением или снижением концентрации биологически активных веществ. Воздействие химических, биологических, механических, обменных или иммунокомплексных факторов нарушает функцию эндотелия, что проявляется в уменьшении высвобождения вазодилатирующих факторов, простаглицлина, гиперполяризующего эндотелиального фактора, деградация которых усиливается на фоне увеличения синтеза констрикторных факторов (эндотелинов, тромбксана-А2 и др.). Стратегическое положение сосудистого эндотелия в организме делает его первой и основной мишенью для любых повреждающих факторов, что и обуславливает нарушение его функции практически при любых заболеваниях [2–8, 12, 14, 15, 18–25, 27].

Ряд авторов (Т.А. Невская, 2003; В.И. Козлов, 2015; М.М. Проникина, 2017) обращают внимание на некоторые особенности капиллярной петли. Артериальный отдел, как правило, более узкий, прямой и относительно короткий – $135,0 \pm 9,74$ мкм по сравнению с венозным – 149 ± 14 мкм. Венозный отдел имеет слегка волнистые контуры, он шире, чем артериальный. Переходный отдел чаще всего равномерно закруглен и является самым широким. В норме сохраняется параллельность расположения капиллярных петель, количество капилляров колеблется от 3 до 8 в поле зрения. В среднем диаметр в норме составляет для артериального отдела – 0,017 мм, для венозного – 0,023 мм, для переходного – 0,026 мм. При этом нельзя забывать о полиморфизме капилляров (рис. 1). Кровоток в норме равномерный, без видимых признаков увеличения количества форменных элементов крови, ламинарный. Анастомозирование умеренное.

Цель нашей работы – оценить дифференциальную реакцию МЦР на применение ЛП, содержащих яды пчелы, гадюки и кобры.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие здоровые мужчины в возрасте от 18 до 24 лет, не имеющие вредных привычек, врожденных патологий и хронических заболеваний, разделенные на группы в зависимости от исследуемого ЛП: 1-я (n=10) – испытуемым наносился препарат Випросал В; 2-я (n=10) – испытуемым наносился препарат Апизартрон; 3-я (n=10) – испытуемым наносился препарат Наятокс; 4-я (n=10; контрольная) – испытуемые не получали ЛП. Все участники подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Исследование эффекта топических ЛП проводилось с помощью капилляроскопа CapillaryScope 500 Pro

(MEDL4N5 Pro) торговой марки Dino-Lite с программным обеспечением DinoCapture 2.0. Каждый ЛП предварительно взвешивался на настольных весах Pocket Scale MH-500, а затем наносился на внутреннюю поверхность предплечья в дозировках: 0,15; 0,3; 0,6; 1,2; 2,4 г. Дозы ЛП выбраны с учетом постепенного увеличения площади нанесения.

Местом нанесения выбран участок кожи на внутренней поверхности предплечья, так как он используется в постановке аллергических проб у пациентов. Непосредственно в месте нанесения ЛП через 15 и 30 мин оценивались следующие показатели: степень гиперемии кожи, болевые ощущения по стандартной шкале в 10 баллов, зуд, жжение, наличие разлитого отека.

Видеобиомикроскопия для оценки состояния МЦР проводилась непосредственно на слизистой нижней губы испытуемых (в месте самого тонкого слоя эпителия) до нанесения ЛП и через 15 и 30 мин после его применения. Для установления границ нормы исследование капилляров также выполнялось в контрольной группе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

МЦР контрольной группы представлено на рис. 2. Число капилляров – в среднем 5 в поле зрения, проницаемость умеренная, интерстициального отека не наблюдается. Количество слоев капиллярных петель – 2–3. Ширина артериального отдела составила – 0,015 мм, венозного отдела – 0,019 мм, переходного – 0,032 мм. Скручиваний – до 2–3 витков. Форма капилляров в виде шпильки, ровная, умеренное анастомозирование. Сладж-феномен, стаз, агрегация или тромбоз – отсутствуют. Коллатерали, анастомозы, спазм и адгезия лейкоцитов – отсутствуют.

В ходе натуральных исследований зафиксированы следующие изменения МЦР связанные с эффектами ЛП.

При использовании препарата Випросал В (рис. 3): число капилляров повышалось с увеличением дозы, в среднем на 2 в поле зрения с каждой последующей дозировкой; проницаемость также повышалась с увеличением дозы. Данная тенденция отмечается до дозы



Рис. 1. Полиморфизм капилляров (Козлов В.И., 2015)
Fig. 1. Capillary polymorphism (Kozlov V.I., 2015)



Рис. 2. МЦР контрольной группы (норма)
Fig. 2. Microcirculatory bloodstream of the control group (normal)



Рис. 3. Изменения МЦР при применении препарата Випросал В (яд гадюки)
Fig. 3. Changes in the microcirculatory bed in the use of Viprosal B (viper venom)



Рис. 4. Изменения МЦР при применении препарата Аписартрон (яд пчелы)
Fig. 4. Changes in the microcirculatory bed in the use of Apisartron (bee venom)



Рис. 5. Изменения МЦР при применении препарата Наятокс (яд кобры)
Fig. 5. Changes in the microcirculatory bed in the use of Nayatoks (cobra venom)

0,6 г мази. Последующие дозы не влияли на развитие интерстициального отека. Максимальное увеличение отделов в диаметре наблюдалось при дозе препарата 2,4 г (артериальный отдел – 0,022 мм; переходный отдел – 0,035 мм; венозный отдел – 0,04 мм).

Наблюдаемое увеличение площади капиллярного русла происходило за счет повышения его извилистости, данная тенденция отмечается вплоть до дозировки 1,2 г. Увеличение числа анастомозов капиллярного русла начинается с дозы 1,2 г препарата. Эффективными дозировками можно считать 0,6; 1,2 и 2,4 г. Количество скручиваний – ≤ 4 , до 2–3 слоев капиллярных петель в поле зрения, сеть густая. Форма петли в виде буквы «Г» или извитая, начиная с дозы 0,15 г, наблюдается небольшая агрегация красных клеток на протяжении и в переходном отделе. Спазма и стаза не наблюдается.

После применения препарата Аписартрон (рис. 4) с увеличением дозы наблюдались повышение проницаемости и отека, которые были максимальными при дозировке 2,4 г. Увеличение отделов в диаметре максимально при дозировке 1,2 г (артериальный отдел – 0,032 мм; переходный отдел – 0,026 мм; венозный отдел – 0,052 мм).

Выявлено увеличение площади капиллярного русла за счет повышения их извилистости при дозе препарата $\leq 0,6$ г, а также увеличение числа анастомозов при дозах препарата с 0,15 до 0,6 г. Особенностью данного препарата является то, что увеличение проницаемости и числа анастомозов капилляров не связано с увеличением количества капилляров в поле зрения. Эффективными дозировками можно считать 0,6; 1,2 и 2,4 г. Количество скручиваний ≤ 3 , до 2–3 слоев капиллярных петель в поле зрения, сеть очень густая с множественными коллатеральными. Форма петли кустообразная и в виде шпильки, начиная с дозы 0,6 г наблюдается небольшая агрегация эритроцитов в переходном отделе. Спазма и стаза не наблюдается.

При использовании препарата Наятокс в МЦР наблюдалось повышение проницаемости и отека с увеличением дозы, максимальное – при дозе препарат 0,6 г (рис. 5).

Увеличение отделов в диаметре было максимальным при дозе 0,6 г (артериальный отдел – 0,028 мм; переходный отдел – 0,035 мм; венозный отдел – 0,038 мм). Выявлено увеличение площади капиллярного русла за счет повышения их извилистости при дозах препарата $\leq 0,6$ г, а также увеличение числа анастомозов при дозах препарата с 0,15 до 0,6 г. Особенность данного препарата в том, что увеличение проницаемости и числа анастомозов капилляров не связано с увеличением количества капилляров в поле зрения. Эффективными дозировками можно считать 0,6; 1,2 и 2,4 г. Количество скручиваний ≤ 3 , до 2–3 слоев капиллярных петель в поле зрения, сеть разреженная, мало коллатералей. Форма петли в виде рыболовного крючка, змеевидная. Начиная с дозы 0,15 г, наблюдается агрегация эритроцитов на протяжении и в переходном отделе, фрагментация кровотока в мелких капиллярах. Спазма и стаза не наблюдается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного нами исследования показали, что при воздействии яда гадюки происходит увеличение проницаемости капиллярного русла с преимущественным расширением переходного и венозного отделов капиллярной петли. Характерна специфическая форма в виде буквы «Г», агрегация на протяжении и в переходном отделе.

При воздействии пчелиного яда наблюдается сильный нарастающий отек интерстиция, расширение в артериальном и венозном отделе более значительное, кустообразная форма петли, очень густая сеть капилляров с множественными коллатеральными, небольшая агрегация.

Яд кобры вызывает равномерное увеличение всех отделов капиллярной петли, форма в виде рыболовного крючка, агрегация на протяжении и в переходном отделе капиллярной петли и есть небольшая фрагментация кровотока в мелких капиллярах.

Таким образом можно утверждать, что метод видеобиомикроскопии может быть использован с целью дифференциальной диагностики воздействия на организм человека ядов разных групп.

* * *

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература

1. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II и III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2013; 12 (4): 31–7.
2. Ахминева А.Х., Полунина О.С. Дисфункция эндотелия при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме. *Астраханский медицинский журнал*. 2012; 7 (3): 43–6.
3. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Корнеева Е.В. и др. Дисфункция эндотелия как предиктор развития метаболического синдрома у женщин в период менопаузы. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010; 17 (1): 91–3.
4. Боева Н.А., Медведева В.Н. Дисфункция эндотелия при абдоминальном ожирении в молодом и среднем возрасте. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2009; 14: 43.
5. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И. и др. Эндотелиальная дисфункция и болезни органов дыхания. *Тер арх*. 2007; 79 (3): 76–84.
6. Волков А.В., Мач Э.С., Гусева Н.Г. Дисфункция эндотелия при системной склеродермии – клинико-патогенетические корреляции. *Тер арх*. 2008; 80 (10): 68–71.
7. Воробьев Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А. и др. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2010; 2: 84–91.
8. Галицин П.В., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Синдром обструктивного апноэ сна и дисфункция эндотелия. *Кардиологический вестник*. 2007; 2 (1): 53–60.
9. Ганузин В.М. Классификация, клинические симптомы и неотложная медицинская помощь на догоспитальном этапе при укусе ядовитых змей. *Практическая медицина*. 2021; 19 (2): 39–42.
10. Григорьева В.Э., Гунар О.В., Сахно Н.Г. и др. Лекарственные средства, содержащие змеиный яд: история развития, номенклатура, оценка подлинности. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018; 8 (2): 77–83. DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-2-77-83
11. Зайцева О.В., Маленев А.Л., Бакиев А.Г. Исследования свойств яда обыкновенной гадюки в Волжском бассейне: практическое значение полученных результатов. *Самарская Лука: проблемы региональной и глобальной экологии*. 2011; 20 (1): 180–4.
12. Закирова Н.Э., Оганов Р.Г., Закирова А.Н. и др. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008; 4 (4): 23–7. DOI: 10.20996/1819-6446-2008-4-4-23-27
13. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В. и др. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией А). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2013; 12 (2): 30–7.
14. Ивницкий Ю.Ю., Рейнюк В.Л., Иванов М.Б. и др. Сосудистый эндотелий при острых отравлениях. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2020; 21: 976–1004.
15. Киселева Н.И. Дисфункция эндотелия при гестозе: патогенез, динамика и лечение. *Охрана материнства и детства*. 2006; 1 (7): 49–56.
16. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., и др. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука, 2018; 524 с.
17. Куценко В.П., Ковалева Д.Д., Пересада Е.И. и др. Оказание медицинской помощи при укусе ядовитой змеи. *Медицинская сестра*. 2022; 24 (1): 26–35. DOI: 10.29296/25879979-2022-01-04
18. Мацюк Т.В. Особенности клинического течения хронической гастродуоденальной патологии у детей с NO-зависимой дисфункцией эндотелия. *Журнал ГрГМУ*. 2007; 3 (19): 51–4.
19. Михно В.А., Никитина И.Л. Дисфункция эндотелия как фактор риска сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии. *Забайкальский медицинский вестник*. 2009; 15: 92–7.
20. Моррисон В.В., Божедомов А.Ю. Дисфункция эндотелия при синдроме полиорганной недостаточности у больных с термической травмой. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2013; 12 (2): 43–8. DOI: 10.24884/1682-6655-2013-12-2-43-48
21. Наумов А.В., Вышиванюк В.А., Верткин А.П. Дисфункция эндотелия сосудов и гемодинамические нарушения в парадонте у молодых людей с никотиновой зависимостью. *Кардиологическая терапия и профилактика*. 2012; 11 (2): 70–5. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-2-70-75

22. Небылицин Ю.С., Сушков С.А., Солодков А.П. и др. Дисфункция эндотелия при острой и хронической венозной недостаточности. *Новости хирургии*. 2008; 16 (14): 141–53.
23. Сеидова Г.Б. Дисфункция эндотелия и развитие ИБС у женщин в пре- и постменопаузе. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2005; 4 (1): 46–52.
24. Скольская О.Ю., Тарасова Л.Н., Владимировича С.Г. и др. Дисфункция эндотелия и нарушение гемостаза в дебюте острого лимфобластного лейкоза у взрослых больных. *Гематология и трансфузиология*. 2013; 58 (1): 28–31.
25. Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Трифонов С.И. и др. Дисфункция эндотелия у больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей и возможности ее коррекции. *Новости хирургии*. 2010; 18 (4): 57–64.
26. Хомутов А.Е., Пурсанов В.А., Лушникова О.В. и др. Апитоксинотерапия. Монография. Нижний Новгород: Изд-во ННГУ. 2015; 456 с.
27. Шишкин А.Н., Кирилук Д.В. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек. *Нефрология*. 2005; 9 (2): 16–22. DOI: 10.24884/1561-6274-2005-9-2-16-22
28. Элленхорн М.Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека: В 2 т. Т.2: Пер. с англ. М.: Медицина, 2003; 1048 с. Ellenhorn M.J. *Medical Toxicology*. V 2 t. T.2: Tranl. engl. M.: Meditsina, 2003; 1048 p. (in Russ.).

References

1. Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L. et al. Efficiency and safety of octofactor in the treatment of patients with severe and moderate hemophilia A: results of part 2 of phase II–III clinical trial. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2013; 12 (4): 31–7 (in Russ.).
2. Ahmineeva A.H., Polunina O.S. The dysfunction of endothelium in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal*. 2012; 7 (3): 43–6 (in Russ.).
3. Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Korneyev E.V. et al. Disfunction of endothelium as the predictor of the development of metabolic syndrome in women in the period of perimenopause. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2010; 17 (1): 91–3 (in Russ.).
4. Boeva N.A., Medvedeva V.N. Disfunktsiya endoteliya pri abdominal'ny'm ozhirenii v molodom i srednem vozraste. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii*. 2009; 14: 43 (in Russ.).
5. Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Geltser B.I. et al. Endothelial dysfunction and respiratory diseases. *Ter arkh*. 2007; 79 (3): 76–84 (in Russ.).
6. Volkov A.V., Mach E.S., Guseva N.G. Endothelial dysfunction in systemic sclerosis – clinicopathogenetic correlations. *Ter arkh*. 2008; 80 (10): 68–71 (in Russ.).
7. Vorobyeva E.N., Shumakher G.I., Khoreva M.A. et al. Endothelial dysfunction – a key factor in atherosclerosis pathogenesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2010; 2: 84–91 (in Russ.).
8. Galitsin P.V., Litvin A.Yu., Chazova I.E. Sindrom obstruktivnogo apnoe sna i disfunktsiya endoteliya. *Kardiologicheskii vestnik*. 2007; 2 (1): 53–60 (in Russ.).
9. Ganuzin V.M. Classification, clinical symptoms and emergency medical aid at the pre-hospital stage for venomous snake bites. *Practical medicine*. 2021; 19 (2): 39–42 (in Russ.).
10. Grigorieva V.E., Gunar O.V., Sakhno N.G. et al. Drugs containing snake venom: history of development, nomenclature, identification. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018; 8 (2): 77–83 (in Russ.). DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-2-77-83
11. Zaitseva O.V., Malenev A.L., Bakiev A.G. Issledovaniya svoistv yada obyknovnoy gadyuki v Volzhskom basseine: prakticheskoe znachenie poluchennykh rezul'tatov. *Samarskaya Luka: problemy regional'noi i global'noi ekologii*. 2011; 20 (1): 180–4 (in Russ.).
12. Zakirova N.E., Oganov R.G., Zakirova A.N. et al. Endothelial dysfunction in ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2008; 4 (4): 23–7. (in Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2008-4-4-23-27
13. Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T.V. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of octofactor in patients with hemophilia A: results of phase I clinical study. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2013; 12 (2): 30–7 (in Russ.).
14. Ivnitsky J.J., Rejniuk V.L., Ivanov M.B. et al. Vascular endothelium in acute poisonings. *Medline.ru. Rossiiskii biomeditsinskii zhurnal*. 2020; 21: 976–100 (in Russ.).
15. Kiseleva N.I. Disfunktsiya endoteliya pri gestoze: patogenez, dinamika i lechenie. *Okhрана материнства i detstva*. 2006; 1 (7): 49–56 (in Russ.).
16. Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu., i dr. Gemorragicheskie i tromboticheskie zabolovaniya i sindromy u detei i podrostkov: Patogenez, klinika, diagnostika, terapiya i profilaktika. Novosibirsk: Nauka, 2018; 524 s. (in Russ.).
17. Kutsenko V.P., Kovaleva D.D., Peresada E.I. et al. Providing medical attention for a poisonous snake bite. *Meditsinskaya sestra = The Nurse*. 2022; 24 (1): 26–35. DOI: 10.29296/25879979-2022-01-04
18. Matsyuk T.V. Peculiarities of clinical course of chronic gastroduodenal pathology in children with no-dependent dysfunction of endothelium. *Journal GrSMU*. 2007; 3 (19): 51–4 (in Russ.).
19. Mikhno V.A., Nikitina I.L. Endothelial dysfunction as a risk factor of diabetes mellitus and cardiovascular pathology. *Zabaykalskii Med Vestnik = Medical Bulletin of Zabaykal Region*. 2009; 1: 53–64 (in Russ.).
20. Morrison V.V., Bozhedomov A.J. Dysfunction of endothelium at multiorgan failure syndrome by burn patients. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2013; 12 (2): 43–8. (in Russ.). DOI: 10.24884/1682-6655-2013-12-2-43-48

21. Naumov A.V., Vyshivanyuk V.A., Vertkin A.L. Endothelial dysfunction and periodontal hemodynamic disturbances in young patients with nicotine dependence. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012; 11 (2): 70–5 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2012-2-70-75

22. Nebylitsin Yu.S., Sushkov S.A., Solodkov A.P. et al. Disfunktsiya endoteliya pri ostroi i khronicheskoi venoznoi nedostatochnosti. *Novosti khirurgii*. 2008; 16 (14): 141–53 (in Russ.).

23. Seidova G.B. Disfunktsiya endoteliya i razvitie IBS u zhenshchin v pre- i postmenopauze. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2005; 4 (1): 46–52 (in Russ.).

24. Skolskaya O.Yu., Tarasova L.N., Vladimirova S.G. et al. Endothelial dysfunction and hemostatic disorders in adult patients with acute lymphoblastic leukemia de novo. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2013; 58 (1): 28–31 (in Russ.).

25. Stoiko Yu.M., Gudymovich V.G., Trifonov S.I. et al. Disfunktsiya endoteliya u bol'nykh khronicheskoi venoznoi nedostatochnost'yu nizhnikh konechnostei i vozmozhnosti ee korrektsii. *Novosti khirurgii*. 2010; 18 (4): 57–64 (in Russ.).

26. Khomutov A.E., Pursanov V.A., Lushnikova O.V. et al. Apitoksinoterapiya. Monografiya. Nizhnii Novgorod: Izd-vo NNGU. 2015; 456 p. (in Russ.).

27. Shishkin A.N., Kirilyuk D.V. Endothelial dysfunction in patients with progressive renal disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2005; 9 (2): 16–22 (in Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-2005-9-2-16-22

28. Ellenhorn M.J. Medical Toxicology. V 2 t. T.2: Transl. from Engl. M.: Meditsina, 2003; 1048 p. (in Russ.).

MICROCIRCULATORY BED CHANGES INDUCED BY VIPER, COBRA, AND BEE VENOMS

Associate Professor **V. Kutsenko**¹, Candidate of Medical Sciences; **D. Kovaleva**¹; **E. Peresada**²; Associate Professor **P. Seliverstov**^{3, 4}, Candidate of Medical Sciences

¹Saint Petersburg Pediatric University Ministry of Health of the Russia

²AO «North-Western Center of Evidence-based Medicine», Saint Petersburg

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg

⁴V.A. Almazov National Medical Research Center Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg

The microcirculatory bed (MCB) can individually respond to both a chemical agent and venom. This feature can be used in the diagnosis of poisonings and in the intake of drugs containing cytotoxins and neurotoxins.

Key words: microcirculatory bed, topical preparations, venom, diagnostics, capillaroscopy.

For citation: Kutsenko V., Kovaleva D., Peresada E. et al. Microcirculatory bed changes induced by viper, cobra, and bee venoms. *Vrach*. 2022; 33 (3): 17–22. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-03-03>

Об авторax/About the authors: Kutsenko V.P. ORCID: 0000-0001-9755-1906; Kovaleva D.D. ORCID: 0000-0002-6236-4526; Peresada E.I. ORCID: 0000-0003-1809-4597; Seliverstov P.V. ORCID: 0000-0001-5623-4226