

УДК 616.45--091.8:612.766.2-006:616.441-008.64]-092.9  
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.4.13165

І. М. Кліщ<sup>1</sup>, П. Г. Лихацький<sup>1</sup>, Г. О. Гаврилюк-Скиба<sup>2</sup>, О. П. Андрійшин<sup>1</sup>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України<sup>1</sup>  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ<sup>2</sup>

## ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЗА УМОВ ЗМОДЕЛЬОВАНОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ НА ТЛІ ГІПОТИРЕОЗУ

Гістологічні зміни надниркових залоз за умов змодельованого іммобілізаційного стресу на тлі гіпотиреозу

І. М. Кліщ<sup>1</sup>, П. Г. Лихацький<sup>1</sup>, Г. О. Гаврилюк-Скиба<sup>2</sup>,  
О. П. Андрійшин<sup>1</sup>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України<sup>1</sup>  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ<sup>2</sup>

Histological changes of adrenal gland under conditions of immobilization stress on the background of hypothyroidism

I. M. Klishch<sup>1</sup>, P. H. Lykhatskyi<sup>1</sup>, H. O. Havryliuk-Skiba<sup>2</sup>,  
O. P. Andriyishyn<sup>1</sup>

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University<sup>1</sup>  
O. Bohomolets National Medical University, Kyiv<sup>2</sup>

email: klishch@tdmu.edu.ua

**Резюме.** Дія фактора стресу, не залежно від його походження, викликає ланцюг захисних реакцій організму. Надниркові залози є стрес-чутливим органом, за їх морфологічним станом можна характеризувати розвиток адаптаційних механізмів у даних умовах.

**Мета дослідження** – вивчити особливості ремоделювання кіркової та мозкової речовини надниркових залоз щурів за умов іммобілізаційного стресу та стресу, що відбувався на тлі експериментального гіпотиреозу.

**Матеріали і методи.** Експеримент проведено на 20 статевозрілих білих щурах-самцях. Гіпотиреоз моделювали щоденним введенням *per os* за допомогою зонда фармакопейного тиреостатика «Мерказоліл» у дозі 25 мг/кг протягом 21-ї доби. Іммобілізаційний стрес моделювали шляхом прив'язування щурів у положенні на спині за 4 кінцівки без обмеження рухомості голови тривалістю 3 год. Дослідження виконували через 2 год (стадія тривоги) після завершення дії фактора стресу згідно із загальноприйнятими методиками.

**Результати.** При мікроскопічному дослідженні надниркових залоз за умов іммобілізаційного стресу встановлено ознаки деструктивних змін в органі. Наявні поодинокі кровонаповнені та розширені судини. Визначались клітини з ознаками деструкції та набряком цитоплазми. Характерним було наявність ендокриноцитів із незначною кількістю ліпідних включень, нерівномірно розподілених у цитоплазмі клітин. Мікроскопічні дослідження надниркових залоз через 2 год після дії фактора стресу на тлі гіпотиреозу показали більш суттєві зміни в будові органа. Наявним був периваскулярний набряк. Сполучнотканинна капсула потовщена. Поодинокі клітини були некротично змінені та мали пікнотичні ядра. Чисельні ендокриноцити були бідні на ліпідні включення, або повністю позбавлені їх. У мозковій речовині наявні деструктивно змінені хроматофіноцити з явищами набряку та вакуолізацією цито-

**Summary.** The action of the stress factor, regardless of its origin, causes a chain of protective reactions of the body. Adrenal gland is a stress-sensitive organ, the development of adaptation mechanisms under these conditions can be characterized by its morphological state.

**The aim of the study** – to investigate the features of histological changes in the adrenal glands of rats under the conditions of immobilization stress, which occurred on the background of experimental hypothyroidism.

**Materials and Methods.** The experiment was conducted on 20 sexually mature white male rats. Hypothyroidism was modeled by daily *per os* injection using a probe of the pharmacopoeial mercazole thyrostatics at a dose of 25 mg/kg during the 21st day. Immobilization stress was modeled by tying rats in a supine position by 4 limbs without restricting head mobility for 3 hours. The study was conducted 2 hours later (anxiety stage) after the end of the stressor. Histological studies were carried out according to generally accepted methods.

**Results.** Microscopic examination of the adrenal glands under conditions of immobilization stress revealed signs of destructive changes in the organ. Single blood-filled and dilated vessels were present. Cells with signs of destruction and swelling of the cytoplasm were determined. The presence of endocrinocytes with a small amount of lipid inclusions unevenly distributed in the cytoplasm of cells was characteristic. Microscopic studies of the adrenal glands 2 hours after the action of the stress factor on the background of hypothyroidism showed more significant changes in the structure of the organ. Perivascular edema was present. The connective tissue capsule was thickened. Single cells were necrotically altered and had pyknotic nuclei. Numerous endocrinocytes were poor in lipid inclusions, or completely devoid of them. In the medulla, there were destructively changed chromaffinocytes, with phenomena of edema and vacuolization of the cytoplasm.

плазми. Були наявні чисельні кровоносні судини з кровонаповненими, розширеними просвітами.

**Висновки.** За умов впливу стресу встановлено деструктивні зміни в будові органа, що характеризувалися повнокров'ям судин та набряком їх стінки, деструкцією ендокриноцитів усіх зон. За умов поєднаного впливу іммобілізаційного стресу з гіпотиреозом спостерігались більш суттєві зміни в будові органа – реорганізація стінок судин, потовщення капсули органа, дезорганізація структурних компонентів стромы органа, наявність деструктивно та некротично змінених ендокриноцитів.

**Ключові слова:** стрес; надниркова залоза; мікроскопічні зміни; гіпотиреоз; ендокриноцити.

## ВСТУП

Проблема стресу в умовах сучасності набуває все більшого значення. Дія даного фактора не залежно від його походження викликає ланцюг захисних реакцій організму, в основі яких лежить активація гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи [1–3]. Гормони, які виробляють надниркові залози, впливають на більшість функціональних та метаболічних процесів в організмі людини, а також забезпечують його стійкість в умовах дії стресу [4, 5]. Вплив вищезгаданого фактора супроводжується комплексом неспецифічних змін в усіх органах організму, і також може бути причиною виникнення захворювань серцево-судинної, ендокринної систем та інших патологій [6]. Оскільки надниркові залози є стрес-чутливим органом у системі ендокринної регуляції усіх функцій організму, то за їх морфологічним станом можна характеризувати розвиток адаптаційних механізмів в умовах дії фактора стресу [7–9]. Разом з тим, захворювання щитоподібної залози, пов'язані зі стійкою нестачею гормонів унаслідок вродженого гіпотиреозу та інших тиреоїдних патологій, є причиною порушення гомеостазу, обміну речовин та кисню. Оскільки функції різних органів ендокринної системи є взаємозалежними та взаємозумовленими, то вважають, що порушення функції щитоподібної залози із одночасною дією іммобілізаційного стресу буде спричиняти патологічні зміни і в надниркових залозах. За даними літератури, існує достатня кількість досліджень щодо морфологічного стану надниркових залоз за умов дії різних екзо- та ендогенних факторів впливу, але щодо структурних особливостей органа за умов іммобілізаційного стресу, а також стресу, що реалізується на тлі гіпотиреозу, недостатньо та потребує детального дослідження.

**Метою дослідження** було вивчити особливості ремоделювання кіркової та мозкової речовини надниркових залоз щурів за умов іммобілізаційного

*There were numerous blood vessels with blood-filled, dilated lumens.*

**Conclusions.** Under conditions of stress, destructive changes in the structure of the organ were established, which were characterized by engorgement of blood vessels and swelling of their walls, destruction of endocrinocytes of all zones. Under the conditions of the combined effect of immobilization stress with hypothyroidism, more significant changes in the structure of the organ were observed – reorganization of the vessel walls, thickening of the organ capsule, disorganization of the structural components of the stroma of the organ, and the presence of destructively and necrotically altered endocrinocytes.

**Key words:** stress; adrenal gland; microscopic changes; hypothyroidism; endocrinocytes.

стресу та стресу, що відбувався на тлі експериментального гіпотиреозу.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для вивчення особливостей перебігу стресу на тлі гіпотиреозу дослідження проводили на 30 білих щурах-самцях лінії Вістар масою тіла 200–250 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України із вільним доступом до води [10]. Експериментальних тварин поділили на дві групи: тварини, яким моделювали гострий іммобілізаційний стрес і проводили евтаназію на стадії тривоги (2 год), та щури, яким моделювали гострий іммобілізаційний стрес на тлі попередньо змодельованого гіпотиреозу (стадія тривоги) [11–13]. Об'єктом дослідження була надниркова залоза. Гіпотиреоз моделювали щоденним введенням *per os* за допомогою зонда фармакопейного тиреостатика «Мерказоліл» («Здоров'я», Україна) у дозі 25 мг/кг. Повноту досягнення гіпотиреозу контролювали вимірюванням концентрації трийодтироніну і тироксину в сироватці крові, а також за динамікою маси тварин і їх рухової активності. Гострий іммобілізаційний стрес (ГІС) моделювали шляхом прив'язування дослідних щурів у положенні на спині за 4 кінцівки без обмеження рухомості голови тривалістю 3 год. Дослідження проводили через 2 год (стадія тривоги) після завершення дії фактора стресу. Експеримент на тваринах проводили з дотриманням міжнародних правил та принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та Закону України від 21.02.2006 № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Для гістологічного дослідження здійснювали забір кіркової та мозкової речовини надниркових залоз, фіксацію проводили у 10 % нейтральному розчині формаліну, дегідратацію тканин проводили

у спиртах зростаючої концентрації в автоматі для гістологічної обробки тканин АТ-4, заливали матеріал у парафінові блоки. Зрізи товщиною 4–5 мкм отримували за допомогою мікротома МС-2. Забарвлення проводили гематоксилином та еозином. Для виготовлення напівтонких зрізів товщиною 1–2 мкм фіксували тканину в 2,5 % розчині глютаральдегіду з рН середовища 7,3–7,4. Постфіксацію проводили в 1 % розчині чотириокису осмію, зневоднення робили в спиртах зростаючої концентрації та заливали в суміш епоксидних смол. Напівтонкі зрізи виготовляли на ультрамікротомі LKB 4801 А та забарвлювали метиленовим синім. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа SEO SCAN. Фотодокументацію проводили за допомогою відеокамери Vision CCD Camera з системою виводу зображення із гістологічних препаратів [14].

### РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

При мікроскопічному дослідженні надниркових залоз першої експериментальної групи за умов іммобілізаційного стресу встановлено ознаки деструктивних змін як у кірковій, так і в мозковій речовині органа. Так, виявлялося незначне потовщення та набряк сполучнотканинної капсули органа, а також були наявні поодинокі кровонаповнені та розширені судини. У складі органа чітко диференціювались кіркова та мозкова речовини, але при цьому спостерігались зміни в будові деяких ендокриноцитів органа. Так, у клубочковій зоні визначались поодинокі клітини з ознаками деструкції, що мали хвилястий контур плазмолемми, ознаки набряку цитоплазми та нормо-гіперхромні та округлі невеликі ядра (рис. 1).

Для ендокриноцитів пучкової зони характерною ознакою була помірна вакуолізація цитоплазми. Більшість клітин мала полігональну або видовжену форму, розташовувалась у вигляді тяжів. Цитоплазма більшості клітин темна, в них були помітні ядра та ядерця, що забарвлювались базофільно. Проте спостерігались також і світлі ендокриноцити, що мали прозору пінисту цитоплазму, що забарвлювалась слабо оксифільно. Ядра таких клітин були округлі, світлі, із переважанням еухроматину в них. У препаратах, забарвлених метиленовим синім при вивченні усіх зон кори, характерною була наявність клітин із незначною кількістю ліпідних включень, що були нерівномірно розподілені в цитоплазмі клітин та мали різний розмір та неоднорідну щільність (рис. 2).

Клітини сітчастої зони були дрібні, мали полігональну або округлу форму, розташовувались компактно, мали нечіткі контури клітинних мембран, цитоплазма клітин переважно світла, вакуолізована, слабо оксифільна. Ядра округло-овальної форми були як нормо-, так і гіперхромними. Виявлялися судини, що мали розширені та кровонаповнені просвіти, з ознаками набряку стінки. Мозкова речовина містила великі, полігональної форми хромафіноци-

ти, цитоплазма яких була оксифільна, просвітлена та вакуолізована. Деякі клітини містили гіперхромні пікнотично змінені ядра неправильної форми, плазмолемми таких клітин мали хвилястий контур, їх межі нечітко візуалізувались (рис. 3).

Проведені мікроскопічні дослідження надниркових залоз через 2 год після дії фактора стресу на тлі гіпотиреозу в щурів другої експериментальної групи показали більш суттєві зміни у будові як паренхіматозного, так і стромального компонента органа. Так, у сполучнотканинній капсулі органа були наявні судини, що були повнокровні та мали розширений просвіт, спостерігались ознаки периваскулярного набряку (рис. 4). Сполучнотканинна капсула в деяких ділянках була потовщена, частково розшарована та набрякла. Кіркова речовина органа містила три зони, що чітко диференціювались, проте містили у своєму складі деструктивно

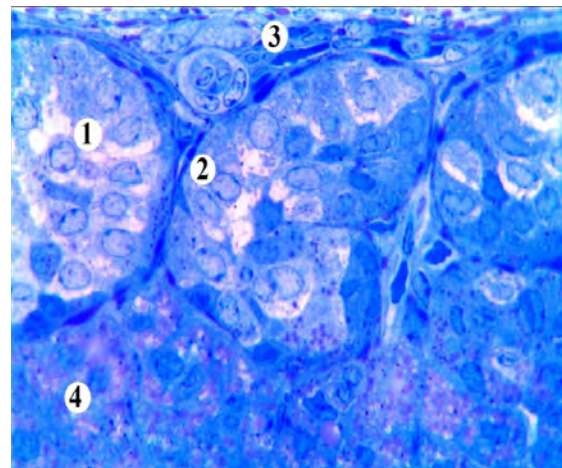


Рис. 1. Мікроскопічні зміни клубочкової зони кори надниркової залози щура через 2 год (стадія тривоги) після завершення дії фактора стресу: 1) деструктивно змінені ендокриноцити; 2) ядра; 3) сполучнотканинна капсула; 4) фрагмент пучкової зони. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 400$ .

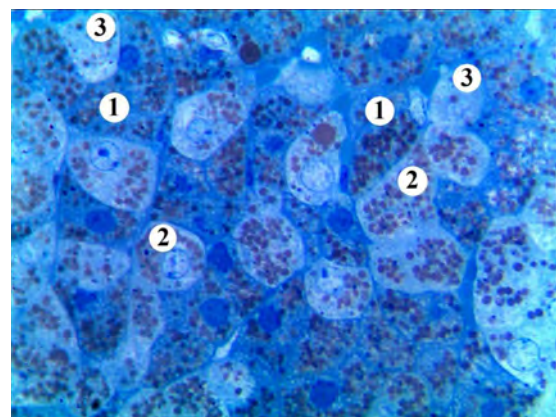
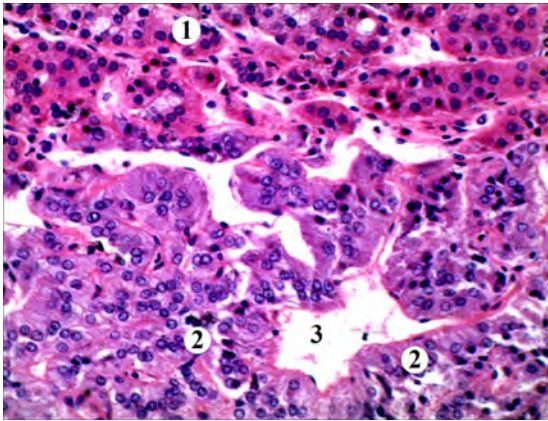
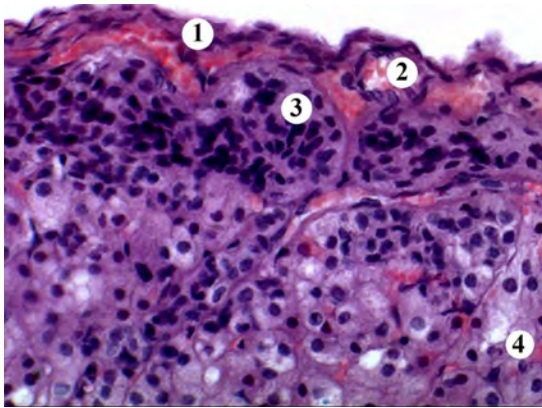


Рис. 2. Мікроскопічні зміни ендокриноцитів пучкової зони кори надниркової залози щура через 2 год (стадія тривоги) після завершення дії фактора стресу: 1) «темні» ендокриноцити; 2) «світлі» ендокриноцити; 3) клітини з малою кількістю ліпідних включень. Забарвлення метиленовим синім.  $\times 400$ .



**Рис. 3.** Гістологічні зміни сітчастої зони кіркової речовини та хромафіноцитів мозкової речовини надниркової залози щура через 2 год (стадія тривоги) після дії фактора стресу: 1) фрагмент сітчастої зони; 2) деструктивно змінені хромафіноцити мозкової речовини; 3) синусоїд мозкової речовини. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$ .



**Рис. 4.** Гістологічні зміни клубочкової зони кіркової речовини надниркової залози щура через 2 год (стадія тривоги) після дії фактора стресу на тлі гіпотиреозу: 1) сполучнотканинна капсула; 2) кровонаповнені гемокапіляри капсули; 3) ендокриноцити клубочкової зони; 4) деструктивно змінені ендокриноцити пучкової зони. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

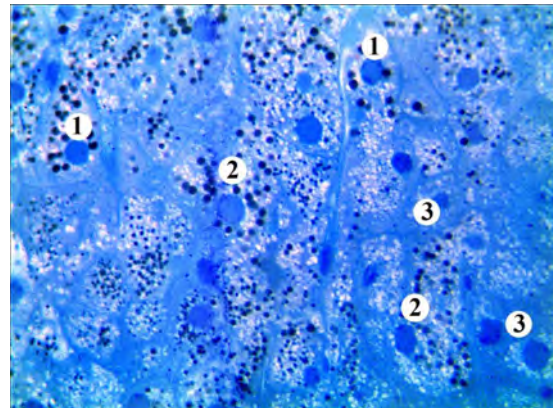
змінені ендокриноцити. Частина ендокриноцитів деструктивно змінена, такі клітини містили гіперхромні ядра та вакуолізовану світлу цитоплазму. Спостерігалися також поодинокі некротично змінені клітини з пікнотичними ядрами.

Пучкова зона залози представлена світлими і темними ендокриноцитами, організованими у видовжені колонки. У більшості ендокриноцитів визначались округлі гіперхромні ядра невеликого розміру та нечіткі ядерця. Деякі клітини мали пікнотичні ядра, з нечіткими ядерцями та темною цитоплазмою. Частину клітин утворювали групи неправильної форми, а цитоплазма набувала пінистого вигляду або забарвлювалась неоднорідно у вигляді грудочок. У пучковій зоні в препараті, забарвленому метиленовим синім, спостерігались чисельні ендокриноцити, бідні на ліпідні включення, деякі клітини були повністю позбавлені ліпідних

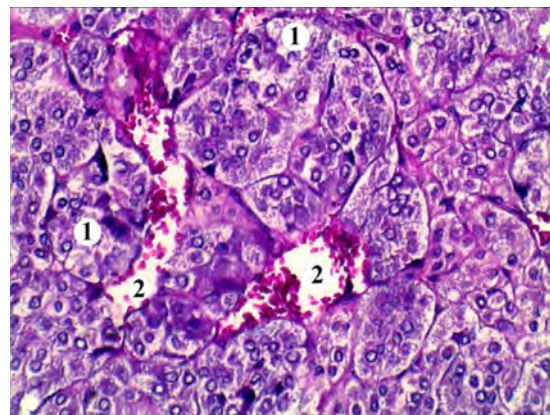
крапель, що пов'язано з виснаженням адаптивних процесів в органі (рис. 5).

У сітчастій зоні кори надниркових залоз більшість клітин мала округлу або полігональну форму, невеликі розміри та просвітлену оксифільну цитоплазму, що була вакуолізована. Ядра клітин були невеликого розміру, округло-овальної форми, забарвлювались базофільно. В усіх зонах кори були присутні поодинокі капіляри, просвіт яких був розширений із явищем сладж-ефекту в них.

При мікроскопічному дослідженні мозкової речовини органа через 2 год після впливу стресу на тлі гіпотиреозу характерною була наявність деструктивно змінених хромафіноцитів, які відрізнялись явищами набряку та вакуолізацією цитоплазми. Ядра таких клітин містили переважно темні гіперхромні ядра, що забарвлювались інтенсивно базофільно (рис. 6). Як і для кіркової речовини, характерною



**Рис. 5.** Фрагмент пучкової зони кори надниркової залози щура через 2 год (стадія тривоги) після дії фактора стресу на тлі гіпотиреозу: 1) ядра; 2) ендокриноцити з помірною кількістю ліпідних включень; 3) ендокриноцити, позбавлені ліпідних включень. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .



**Рис. 6.** Гістологічні зміни мозкової речовини надниркової залози щура через 2 год (стадія тривоги) після дії фактора стресу на тлі гіпотиреозу: 1) деструктивно змінені хромафіноцити; 2) формені елементи крові в просвіті синусоїдних гемокапілярів. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$ .

була наявність чисельних кровоносних судин із кровонаповненими, розширеними просвітами з явищами тромбозу та сладжуванням еритроцитів. Стромальний компонент у даній ділянці органа містив дезорганізовані колагенові волокна та набрякові явища.

Подібну динаміку змін у надниркових залозах, яку ми вивчали, встановили дослідники і за умов впливу інших екзо- та едогенних факторів. Зокрема, за умов впливу експериментального цукрового діабету [15] та глибокої гіпотермії [16] автори спостерігали подібні зміни, такі, як гіпертрофію частини клітин, набрякові явища, кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла, що узгоджується з нашими дослідженнями. При впливі шумового фактора [17] на надниркові залози характерною зміною була дезорганізація клітин, зокрема групи клітин клубочкової зони втрачали вигляд клубочків, а в пучковій зоні втрачалось паралельне розташування колонок ендокриноцитів. Деякі клітини мали неправильну форму та пікнотичні ядра, що свідчило про явище некрозу. При цьому деструктивних змін у мозковій речовині органа автори не спостерігали, що лише

частково узгоджується з нашими дослідженнями та очевидно пов'язане з іншим механізмом адаптації надниркової залози до даного специфічного фактора.

#### ВИСНОВКИ

Результати гістологічних досліджень надниркових залоз, які ми провели, в першій групі тварин за умов впливу фактора стресу показали деструктивні зміни в будові органа, що супроводжувалось повнокров'ям судин із набряком їх стінки, деструкцію ендокриноцитів як в кірковій, так і в мозковій речовині органа. Виявлялися ознаки деструкції ендокриноцитів, такі, як набряк і вакуолізація цитоплазми, наявність гіперхромних ядер неправильної форми, що мали нечіткі контури каріолеми. У другій групі тварин за умов поєднаного впливу іммобілізаційного стресу з гіпотиреозом спостерігались більш суттєві зміни в будові органа, що характеризувалось реорганізацією стінок судин, потовщенням капсули органа, дезорганізацією структурних компонентів строми органа, з наявністю деструктивно та некротично змінених ендокриноцитів, що містили гіперхромні, пікнотичні ядра.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Walker C.-D. Development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the stress response / C.-D. Walker, K. J. S. Anand, P. M. Plotsky // *Comprehensive Physiology*. – 2011. – P. 237–270.
2. The role of adrenal gland microenvironment in the HPA axis function and dysfunction during sepsis / W. Kanczkowski, M. Sue, K. Zacharowski [et al.] // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2015. – Vol. 408. – P. 241–248. DOI: 10.1016/j.mce.2014.12.019.
3. Adrenal gland response to endocrine disrupting chemicals in fishes, amphibians and reptiles: a comparative overview / M. Di Lorenzo, T. Barra, L. Rosati [et al.] // *General and Comparative Endocrinology*. – 2020. – Vol. 297. – P. 113–550. DOI: 10.1016/j.ygcen.2020.113550.
4. The adrenal gland in stress – adaptation on a cellular level / I. Berger, M. Werdermann, S. R. Bornstein [et al.] // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2019. – Vol. 190. – P. 198–206. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.04.006.
5. A rat model of post-traumatic stress syndrome causes phenotype-associated morphological changes and hypofunction of the adrenal gland / V. Tseilikman, M. Komelkova, M. V. Kondashevskaya [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – No. 22 (24). – P. 13235. DOI: 10.3390/ijms222413235.
6. Bali A. Preclinical experimental stress studies: Protocols, assessment and comparison / A. Bali, A. S. Jaggi // *European Journal of Pharmacology*. 2015. – Vol. 746. – P. 282–292. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.10.017.
7. Brook Ch. G. D. The adrenal cortex and its disorders / Ch. G. D. Brook, P. E. Clayton, R. S. Brown // *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. – 2010. – P. 283–326.
8. Chronic social defeat stress causes retinal vascular dysfunction / M. Wang, M. Milic, A. Gericke [et al.] // *Exp. Eye Res.* – 2021. – No. 213. – P. 108853. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108853. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34800481.
9. Stress-induced changes in the aged-rat adrenal cortex / S. M. Zaki, F. A. Abdelgawad, E. A. A. El-Shaarawy [et al.] // *Histological and Histochemical Study. Folia Morphol (Warsz)*. – 2018. – Vol. 77 (4). – P. 629–641. DOI: 10.5603/FM.a2018.0035. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29611160.
10. Кожем'якін Ю. М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко. – К. : Інтерсервіс, 2017. – 179 с.
11. Isman C. A. Methimazole-induced hypothyroidism in rats ameliorates oxidative injury in experimental colitis / C. A. Isman // *J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 177 (3). – P. 471–476.
12. Argumedo G. S. Experimental models of developmental hypothyroidism / G. S. Argumedo, C. R. Sanz, H. J. Olguín // *Horm. Metab. Res.* – 2012. – Vol. 44 (2). – P. 79–85. DOI: 10.1055/s-0031-1297941. Epub 2011 Dec 27. PMID: 22203441.
13. Любович О. Є. Особливості цитокінового профілю крові щурів в динаміці іммобілізаційного стресу на тлі гіпотиреозу / О. Є. Любович, І. М. Кліщ // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2019. – Вип. 1 (1). – С. 140–144. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm\\_2019\\_1\(1\)\\_32](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2019_1(1)_32).
14. Горальський Л. П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології / Л. П. Горальський, В. Т. Хомич, О. І. Кононський. – Житомир : Полісся, 2011. – 288 с.

15. Морфофункціональні зміни надниркових залоз у ранні терміни розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету / О. Я. Жураківська, В. М. Жураківський, У. М. Дутчак [та ін.] // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 82–88.

16. Функціональний стан надниркових залоз в поєднанні з їх морфологічною перебудовою на різних етапах постгіпотермічного періоду / Т. В. Князевич-Чорна,

І. О. Михайлюк, О. М. Рудяк, Н. Р. Тарасевич // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. Т. 1(23). – С. 41–45.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-06.

17. Morphological changes of adrenal gland and heart tissue after varying duration of noise exposure in adult rat / N. Gannouni, A. Mhamdi, M. El May [et al.] // Noise Health. – 2014. – Vol. 16. – P. 416–421. DOI: 10.4103/1463-1741.144424.

## REFERENCES

1. Walker C-D, Anand KJS, Plotsky PM. Development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the stress response. *Comprehensive Physiology*. 2011: 237-70.

2. Kanczkowski W, Sue M, Zacharowski K, Reincke M, Bornstein SR. The role of adrenal gland microenvironment in the HPA axis function and dysfunction during sepsis. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;408: 241-8.

3. Di Lorenzo M, Barra T, Rosati L, Valiante S, Capaldo A, De Falco M, Laforgia V. Adrenal gland response to endocrine disrupting chemicals in fishes, amphibians and reptiles: a comparative overview. *General and Comparative Endocrinology*, 2020;297: 113-550. DOI:10.1016/j.ygcen.2020.113550.

4. Berger I, Werdermann M, Bornstein SR, Steenblock C. The adrenal gland in stress – Adaptation on a cellular level. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2019;1(190):198-206. DOI:10.1016/j.jsbmb.2019.04.006.

5. Tseilikman V, Komelkova M, Kondashevskaya MV, Manukhina E, Downey HF, Chereshnev V, et al. A rat model of post-traumatic stress syndrome causes phenotype-associated morphological changes and hypofunction of the adrenal gland. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(24): 13235. DOI:10.3390/ijms222413235.

6. Bali A, Jaggi AS. Preclinical experimental stress studies: protocols, assessment and comparison. *Eur J Pharmacol* 2015;746: 282-92. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.10.017>.

7. Brook ChGD, Clayton PE, R.S. Brown The adrenal cortex and its disorders. *Brook's clinical pediatric endocrinology*. 2010: 283-326.

8. Wang M, Milic M, Gericke A, Mercieca K, Liu H, Ruan Y, Jiang S, van Beers T, von Pein HD, Müller MB, Prokosch V. Chronic social defeat stress causes retinal vascular dysfunction. *Exp Eye Res*. 2021;213: 108853. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108853. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34800481.

9. Zaki SM, Abdelgawad FA, El-Shaarawy EAA, Radwan RAK, Aboul-Hoda BE. Stress-induced changes in the aged-rat adrenal cortex. Histological and histomorphometric study. *Folia Morphol (Warsz)*. 2018;77(4): 629-641. DOI: 10.5603/FM.a2018.0035. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29611160.

10. Kozhemyakin YuM, Hromov OS, Filonenko MA, Sajfetdinova GA. Scientific and practical recommendations for keeping laboratory animals and working with them. [Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними] Kyiv: Interservis; 2017. Ukrainian.

11. Isman CA. Methimazole-induced hypothyroidism in rats ameliorates oxidative injury in experimental colitis. *J Endocrinol*. 2003;177(3): 471-6.

12. Argumedo GS, Sanz CR, Olguín HJ. Experimental models of developmental hypothyroidism. *Horm Metab Res*. 2012;44(2): 79-85. DOI: 10.1055/s-0031-1297941. Epub 2011 Dec 27. PMID: 22203441.

13. Lyubovich OYe, Klishch IM. Features of the cytokine profile of rats blood in the dynamics of immobilization stress on the background of hypothyroidism. [Особливості цитокінового профілю крові щурів в динаміці іммобілізаційного стресу на тлі гіпотиреозу] *Bulletin of Problems in Biology and Medicine-Visnik problem biologii ta medycyny*. 2019;1(1): 140-4. Ukrainian.

14. Horalskyi LP, Khomych VT, & Kononskyi OI. Fundamentals of histological technique and morphofunctional methods of research in normal and pathology. [Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології]. Zhytomyr: Polissia; 2015. Ukrainian.

15. Zhurakivska OI, Zhurakivskyi VM, Dutchak UM, Kulynych HB, Tkachuk YuL. [Morphofunctional changes in the adrenal glands in the early deadline of the development of streptozotocin diabetes mellitus]. *Klin anatom i operat khirurgiia*. 2019;2: 82-8. Ukrainian.

16. Knyazevych-Chorna TV, Mykhailiuk IO, Rudiak OM, Tarasevych NR. [The functional state of the adrenal glands in combination with their morphological restructuring at different stages of the post-hypothermic period]. *Visn Vinnyts nats med univer*. 2019;1(23): 41-5. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-06.

17. Gannouni N, Mhamdi A, El May M, Tebourbi O, Rhouma KB. Morphological changes of adrenal gland and heart tissue after varying duration of noise exposure in adult rat. *Noise Health* 2014;16: 416-21. DOI: 10.4103/1463-1741.144424.