

УДК 616.136-091.8-02:[612.766.2+616.441-008.64]-092.9
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.3.13153

І. М. Кліщ¹, А. В. Довбуш¹, Л. Д. Тупол¹, О. П. Андрієшин¹, Г. О. Гаврилюк-Скиба²

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України¹

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ²

МІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ СУДИН ПІДШЛУНКОВОЇ ТА НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЗА УМОВ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ НА ТЛІ ГІПОТИРЕОЗУ

Мікроскопічні зміни судин підшлункової та надниркових залоз за умов іммобілізаційного стресу на тлі гіпотиреозу

І. М. Кліщ¹, А. В. Довбуш¹, Л. Д. Тупол¹,
О. П. Андрієшин¹, Г. О. Гаврилюк-Скиба²

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України¹
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, м. Київ²

Microscopic changes in the vessels of the adrenal gland and the pancreas under conditions of immobilization stress on the background of hypothyroidism

I. M. Klishch¹, A. V. Dovbush¹, L. D. Tupol¹,
O. P. Andriyishyn¹, H. O. Havryliuk-Skiba²

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University¹
O. Bohomolets National Medical University²

e-mail: dovbus@tdmu.edu.ua

Резюме. Стрес – це стан, що призводить до порушення гомеостазу, і визначається він як реакція мозку та тіла на стимули, які виникають через сигнали як внутрішні, так і з навколишнього середовища.

Мета дослідження – вивчити мікроскопічні зміни судин підшлункової та надниркових залоз за умов впливу іммобілізаційного стресу на тлі 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. Гострий іммобілізаційний стрес 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 стресового чинника. Гістологічні дослідження виконано згідно із загальноприйнятими методиками.

Результати. У щурів більшість судин підшлункової залози типової форми, проте деякі підлягали частковій деформації стінки, визначався незначний набряк усіх оболонок стінки, просвіти середніх та великих артерій були помірно розширеними. Просвіти великих та середніх вен були повнокровними, виявлявся незначний набряк периваскулярних просторів. Просвіти деяких гемокапілярів розширені, кровонаповнені з формуванням слидж-феномену. Судини надниркових залоз мали більш виражені деструктивні зміни. Внутрішня еластична мембрана була нечітка, стоншена, переривчаста, медія потовщена із ознаками набряку. Виявлялися мікросудини з ушкодженою стінкою, що призводило до діapedезу еритроцитів, а у клубочковій та пучковій зонах такі локуси зустрічались лише поодинокі. В мозковій речовині органа судини з широкими просвітами та периваскулярним набряком, адвентиція інфільтрована лейкоцитами, найбільш виражені зміни були в стінці синусоїдних гемокапілярів.

Summary. Stress is a state that leads to disruption of homeostasis and is defined as the response of the brain and body to stimuli arising from signals, both internal and from the environment.

The aim of the study – to examine the microscopic changes in the vessels of the pancreas and adrenal gland under the conditions of immobilization stress against the background of hypothyroidism.

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

Results. In rats, most of the vessels of the pancreas were of a typical shape, but some of them had partial deformation of the wall, slight swelling of all wall tunics was determined, the lumens of medium and large size arteries were moderately dilated. The lumens of the large and medium size veins were blood-filled, there was slight edema of the perivascular spaces. The lumens of some hemocapillaries were expanded, blood-filled with the formation of a sludge phenomenon. Adrenal vessels had more pronounced destructive changes. The internal elastic membrane was indistinct, thinned, discontinuous, the media was thickened with signs of edema. Microvessels with a damaged wall were found, which led to diapedesis of erythrocytes, and in the zona glomerulosa and zona fasciculata such places were found only singly. In the medulla of the organ, vessels were with wide lumens and perivascular edema, adventitia infiltrated with leukocytes, the most pronounced changes were in the wall of sinusoidal hemocapillaries.

Висновки. Встановлено, що за умов змодельованого стресового впливу при гіпотиреозі відбуваються зміни усіх структурних компонентів стінок кровоносних судин як в підшлунковій, так і в надниркових залозах.

Ключові слова: стрес; гіпотиреоз; підшлункова залоза; надниркова залоза.

ВСТУП

Стрес – це «стан дисгармонії», що призводить до порушення гомеостазу. Він визначається як реакція мозку та тіла на стимули, які виникають через сигнали як внутрішні, так і з навколишнього середовища. Реакція на стрес включає різні механізми фізіологічних і метаболічних перебудов в організмі. Доведено, що гормони щитоподібної залози мають вагомий вплив на функції організму, тому порушення роботи залози – гіпотиреоз, який посідає одне з головних місць в ендокринній патології [1–6]. Імобілізаційний стрес визначається як суміш фізичних і психологічних стресорів через обмеження руху. Гострий хронічний стрес пов'язують із багатьма захворюваннями, спричиненими дисфункцією як нервової системи, так і систем периферійних органів організму. Відомо, що гострий стрес викликає активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи і симпатичних адрено-медулярних шляхів, впливає на підшлункову залозу, викликаючи порушення метаболізму глюкози, що призводить до цукрового діабету. Наслідком впливу стресу на організм людини є не тільки морфологічні зміни паренхіматозного компонента органів, але й порушення мікроциркуляції в органах, що проявляється патологічними змінами у будові й товщині стінок судин, повнокров'ям, наявністю стазів та утворенням тромбів, що призводить до порушення кровопостачання органів, а відповідно і їх функціонування [7–11]. Із літературних джерел відомо про вплив стресового чинника на реорганізацію судин вищезгаданих органів, однак інформації щодо дослідження ремоделювання судинного русла надниркових та підшлункової залоз за умов імобілізаційного стресу на тлі гіпотиреозу недостатньо та потребує більш детального вивчення.

Метою дослідження було вивчити мікроскопічні зміни судин підшлункової та надниркових залоз за умов впливу імобілізаційного стресу на тлі гіпотиреозу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експериментальну частину провели на 20 статевозрілих білих щурах-самцях масою тіла 200–250 г, яких утримували в умовах віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України [12]. Об'єктом дослідження були підшлункова і надниркові залози.

Conclusions. It has been established that under conditions of simulated stressors in hypothyroidism, changes occur in all structural components of the walls of blood vessels, both in the pancreas and in the adrenal glands.

Key words: stress; hypothyroidism; pancreas; adrenal gland.

Гіпотиреоз моделювали щоденним введенням перорально за допомогою зонда фармакопейного тиреостатика «Мерказоліл» («Здоров'я», Україна) у дозі 25 мг/кг протягом 21-ї доби. Повноту досягнення гіпотиреозу контролювали вимірюванням концентрації трийодтироніну і тироксину в сироватці крові, а також за динамікою маси тварин і їх рухової активності. Гострий імобілізаційний стрес 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 стресового чинника [13–15]. Всі дослідження на тваринах проводили з дотриманням міжнародних правил та принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що 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 забирали шматочки надниркових залоз та підшлункової залози, фіксували тканину в 10 % нейтральному розчині формаліну, далі проводили дегідратацію шматочків у спиртах зростаючої концентрації та заливали в парафінові блоки. Зрізи, отримані на роторному мікротомі AMR-400 товщиною 4–5 мкм, забарвлювали гематоксиліном та еозином. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа SEO SCAN та фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera з системою виводу зображення із гістологічних препаратів [16].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Проведені мікроскопічні дослідження судин підшлункової залози показали, що при моделюванні гострого імобілізаційного стресу на тлі гіпотиреозу через 2 год після завершення дії стресового чинника відбувалося помірне порушення кровопостачання органа.

Більшість судин типової форми підлягала частковій деформації стінки, що проявлялось чергуванням потовщених і стоншених ділянок стінки та зміною їх просвіту. Для стінок судин характерний незначний набряк усіх оболонок стінки, найбільше медії в артеріях та адвентиції у венах. Спостерігалось помірне розширення просвіту середніх та великих артерій, їх диспропорційне кровонаповнення та потовщення стінок за рахунок гіпертрофії гладких міоцитів. Артеріоли

були повнокровні, мали звужений просвіт і часткове потовщення стінки, що призводило до зниження їх пропускної здатності. Ендотеліальні клітини судин мали переважно нормохромні ядра видовженої форми, що незначно випиналися в просвіт судин, базальна мембрана чітко контурована. Внутрішня еластична мембрана була інтенсивно оксифільною, проте подекуди була стоншеною та слабооксифільною (рис. 1). Просвіти великих та середніх вен були переважно розширені та переповнені кров'ю, спостерігався незначний набряк периваскулярних просторів, визначалися поодинокі лейкоцитарні інфільтрати адвентиції (рис. 2).

Просвіти деяких гемокапілярів розширені, кровонаповнені з формуванням сладж-феномену (що

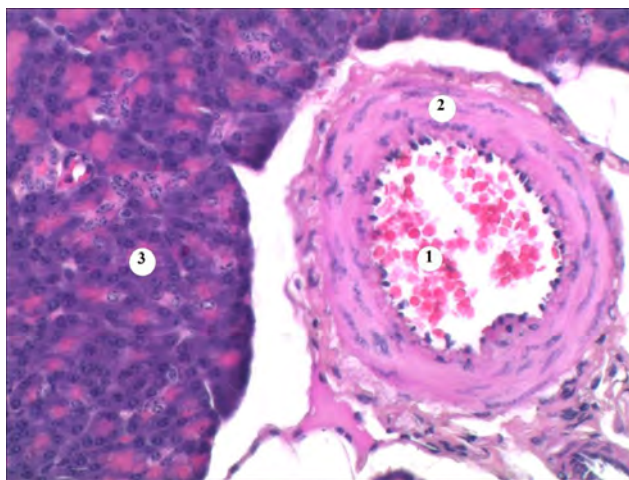


Рис. 1. Мікроскопічні зміни судин підшлункової залози тварини через 2 год (стадія тривоги) після завершення дії стресового чинника на тлі гіпотиреозу: 1 – просвіт артерії; 2 – набряк гладких міоцитів медії; 3 – ацинуси екзокринної частини підшлункової залози. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x200.

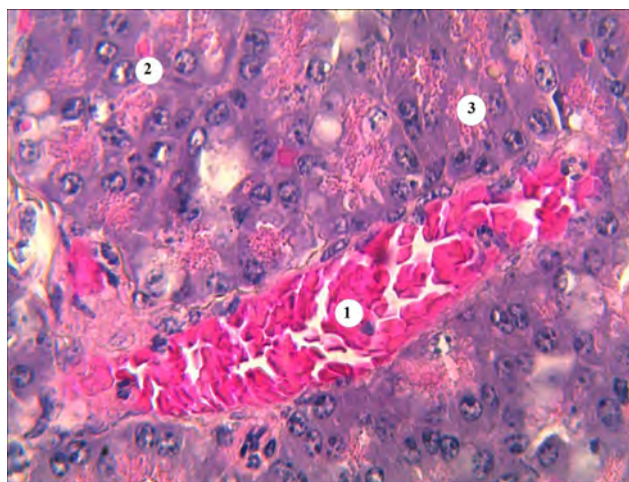


Рис. 2. Мікроскопічні зміни судин підшлункової залози тварини через 2 год (стадія тривоги) після завершення дії стресового чинника на тлі гіпотиреозу: 1 – кровонаповнена вена; 2 – капіляри; 3 – ацинуси. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x400.

відображало сповільнення кровотоку в судинах мікроциркуляторного русла), проте більшість капілярів мала вузький просвіт, їх стінка незначно деформована, витончена, гомогенна. Подекуди виявлялося порушення стінки судин гомомікроциркуляторного русла, що супроводжувалося вогнищевими крововиливами.

При мікроскопічному дослідженні судин надниркових залоз через 2 год (стадія тривоги) після завершення дії стресового чинника на тлі гіпотиреозу спостерігали ознаки більш виражених деструктивних змін у будові стінки судин. Так, у цей період дослідження в деяких артеріолах та артеріях сполучнотканинної капсули органа стінка була деструктивно змінена. Внутрішня еластична мембрана таких судин нечітко визначалась, була стоншеною та переривчастою. Ядра ендотеліальних клітин випинались в просвіт артеріол. Середня оболонка була нерівномірно потовщена, а міоцити мали нечіткі контури та були гіпертрофовані, з ознаками набряку. Ядра гладких міоцитів були гіперхромними із цитоплазмою, що забарвлювалась слабооксифільно. В будові адвентиційної оболонки спостерігали дезорганізацію сполучнотканинних елементів, наявним був також периваскулярний набряк та незначне розволокнення (рис. 3). Артеріоли та артерії малого діаметра в капсулі утворювали петлі, від яких в глибину кіркової речовини під прямим кутом відгалужувались численні гемокапіляри, що анастомозували між собою та обплітали групи ендокриноцитів. Так, у кірковій речовині надниркової залози були помітні судини, що були кровонаповненими та дещо розширеними, стінки таких судин були незначно потовщені. В просвіті можна було побачити сладжовані еритроцити, поодинокі лейкоцити та тромбоцити. Переважно в сітчастій

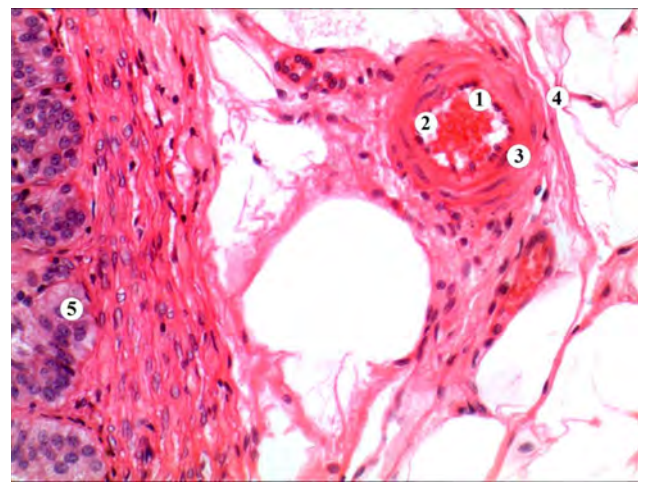


Рис. 3. Гістологічні зміни артерії капсули надниркової залози щура через 2 год (стадія тривоги) після дії стресового чинника на тлі гіпотиреозу: 1 – просвіт артерії з еритроцитами; 2 – ядро ендотеліоцита; 3 – медія; 4 – набряк адвентиції; 5 – фрагмент клубочкової зони. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x200.

зоні кори виявлялися мікросудини з ушкодженою стінкою, що призводило до діapedезу еритроцитів (рис. 4), а в клубочковій та пучковій зонах такі локуси зустрічались лише поодинокі. Наявність діapedезу еритроцитів через стінку судин та застійних явищ є ознакою порушення мікроциркуляції в органі на даному етапі дослідження.

При дослідженні мозкової речовини органа через 2 год після дії стресового чинника на тлі гіпотиреозу спостерігали синусоїдні гемокапіляри, венули та центральні вени надниркових залоз судини з широким діаметром просвіту. В стінці деяких судин були помітні ознаки деструктивних змін, зокрема виявлявся периваскулярний набряк, інфільтрація лейкоцитами була переважно в адвентиції. У венулах було наявне явище еритроцитарного сладжу та стази, подекуди виявлявся діapedез лейкоцитів. Найбільш виражені зміни відбувались у стінці синусоїдних гемокапілярів, вони були розширеними, повнокровними, ендотеліоцити були деструктивно зміненими, а базальна мембрана потовщена, місцями розшарована та набрякла (рис. 5).

В. Ю. Ковчун та співавт. [17] досліджували вплив гіперосмолярної дегідратації на мікроциркуляторне русло підшлункової залози у ранні терміни, які встановили помірне кровонаповнення судин без ознак порушення кровопостачання, незначний набряк сполучної тканини. А у пізніх термінах гемокапіляри та венули були розширені, а просвіт

артеріол нерівномірно звужений. Н. М. Слободяник та співавт. [18] вивчали вплив гострого стресу на підшлункову залозу залежно від стресостійкості тварин та з'ясували, що у стресонестійких тварин спостерігався спазм судин із великою кількістю еритроцитів у просвіті судин без ознак сладж-ефекту, що свідчить про мінімальні зміни у кровоносному руслі залози, що частково узгоджується з результатами наших досліджень.

За умов впливу гострого холодового фактора на надниркові залози в дослідженні автора [19] спостерігались такі морфологічні зміни в будові судинного русла, як спазм артерій та розширення судин венозного відділу, набряк стінки, ендотелій деяких ділянок відшаровувався, еластична мембрана була значно деформована, середня оболонка також мала ознаки набряку. Гемокапіляри в органі у просвітах містили скупчення формених елементів, присутня була також лімфоцитарна інфільтрація та діapedез макрофагів та лейкоцитів. При вивченні довготривалого впливу солей важких металів дослідник [20] також спостерігав подібні зміни в будові стінки судин надниркових залоз. Зокрема, розширення просвіту судин капсули, повнокров'я судин, потовщення ендотелію та середньої оболонки судин, явище стази еритроцитів. Дані дослідження свідчать про типовість реакції судинного русла органа на дію стресового чинника різного генезу та деякою мірою узгоджуються з нашими дослідженнями.

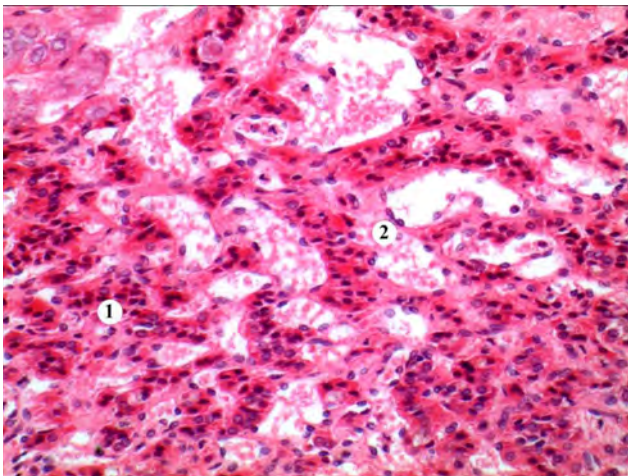


Рис. 4. Фрагмент сітчастої зони кори надниркової залози щура через 2 год (стадія тривоги) після дії стресового чинника на тлі гіпотиреозу: 1 – ендокриноцити сітчастої зони; 2 – кровонаповнені гемокапіляри. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

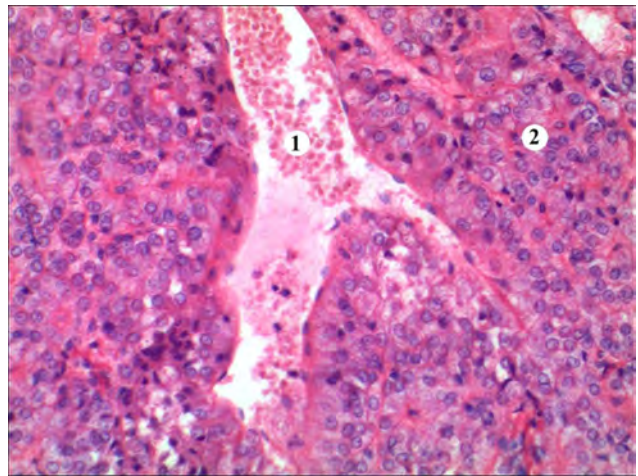


Рис. 5. Гістологічні зміни судин мозкової речовини надниркової залози щура через 2 год (стадія тривоги) після дії стресового чинника на тлі гіпотиреозу: 1 – розширений просвіт синусоїдного капіляра з еритроцитами; 2 – ендокриноцити мозкової речовини. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

ВИСНОВКИ

Встановлено, що за умов змодельованого стресового впливу при гіпотиреозі відбуваються зміни усіх структурних компонентів стінок кровоносних судин як в підшлунковій, так і в надниркових залозах.

Виявлена однотипність й інтенсивність змін судин досліджуваних органів. Зокрема, потовщення і потоншення стінок судин, деформація їх просвіту, явища набряку та подекуди розволокнення стінок, гіпертрофію міоцитів середньої оболонки, кровона-

повнення судин малого діаметра, сладж-феномен та інфільтрація лейкоцитами адвентиційної оболонки, що є ознаками порушення кровопостачання досліджуваних органів. Проте мікроскопічне дослідження судин надниркової залози показало більш виражені зміни, порівняно з судинами підшлункової залози, зокрема внутрішня еластична

мембрана артерій була нечітка та деструктивно змінена, базальна мембрана потовщена, кровонаповнення та розширення просвіту, потовщення стінки судин, особливо в мозковій речовині органа. Це свідчить про особливу роль надниркових залоз, як стресчутливих органів до факторів екзо- та ендогенного походжень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Elbassuoni E. A. Impact of chronic exercise on counteracting chronic stress-induced functional and morphological pancreatic changes in male albino rats / E. A. Elbassuoni, S. M. Abdel Hafez // *Cell Stress Chaperones*. – 2019. – Vol. 24 (3). – P. 567–580. DOI: 10.1007/s12192-019-00988.
2. Sex differences impact the pancreatic response to chronic immobilization stress in rats / S. M. Abdel Hafez, F. A. Allam, E. Elbassuoni // *Cell Stress Chaperones*. – 2021. – Vol. 26 (1). – P. 199–215. DOI: 10.1007/s12192-020-01169-y. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32986228.
3. The adrenal gland in stress – adaptation on a cellular level / I. Berger, M. Werdermann, S. R. Bornstein, C. Steenblock // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2019. DOI:10.1016/j.jsbmb.2019.04.006.
4. 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. – 113550. DOI:10.1016/j.ygcen.2020.113550.
5. 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.
6. Chronic social defeat stress causes retinal vascular dysfunction / M. Wang, M. Milic, A. Gericke [et al.] // *Exp. Eye Res.* – 2021. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108853. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34800481.
7. Anatomy and physiology of the pancreas / Yuan Qionglan, Pan, Aihua Fu [et al.] // 2021. DOI: 10.1016/B978-0-12-819402-7.00001-2.
8. Kigata T. Arterial supply to the rabbit adrenal gland / T. Kigata, H. Shibata // *Anat. Sci. Int.* – 2018. – Vol. 93 (4). – P. 437–448. DOI: 10.1007/s12565-018-0433-2. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29488073.
9. Anatomical variations of the arterial supply to the adrenal gland in the rat / T. Kigata, H. Shibata // *J. Vet. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 79 (2). – P. 238–243. DOI: 10.1292/jvms.16-0428. Epub 2016 Nov 19. PMID: 27867163.
10. Iuga A. C. Adrenal vascular changes in COVID-19 autopsies / A. C. Iuga, C. C. Marboe // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2020. – Vol. 144 (10). – P. 1159–1160. DOI: 10.5858/arpa.2020-0248-LE. PMID: 32579380.
11. Faheem N. M. The counteracting effects of (-)-Epigallocatechin-3-Gallate on the immobilization stress-induced adverse reactions in rat pancreas / N. M. Faheem, T. M. Ali // *Cell Stress Chaperones*. – 2021. – Vol. 26 (1). – P. 159–172. DOI: 10.1007/s12192-020-01165-2. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33000400; PMID: PMC7736449.
12. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К. : Інтерсервіс, 2017. – 179 с.
13. Любич О. Є. Особливості цитокинового профілю крові щурів в динаміці іммобілізаційного стресу на тлі гіпотиреозу / О. Є. Любич, І. М. Кліш // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2019. – Вип. 1 (1). – С. 140–144.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Гістоморфометрична оцінка змін паренхіми підшлункової залози за умов впливу гіперосмолярної дегідратації / В. Ю. Ковчун, В. З. Сікора, М. С. Линдін, В. В. Сікора // *Буковинський медичний вісник*. – 2020. – Vol. 242 (94). – С. 52–56.
18. Морфологічні зміни в підшлунковій залозі в умовах гострого стресу в залежності від стресостійкості тварин та на тлі превентивного введення меланіну / Н. М. Слободяник, К. С. Непорада, Д. Є. Ніколенко // *Світ медицини та біології*. – 2015. – № 3 (51). – С. 112–115.
19. 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.
20. Морфофункціональні перебудови кіркової речовини наднирників статевозрілих щурів за умов експериментального мікроелементозу / Н. Б. Гринцова, А. М. Романюк, М. С. Линдін, Т. В. Рябенко // *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Біологія»*. – 2020. – № 34 (34). – С. 141–150. DOI: 10.26565/2075-5457-2020-34-15.

REFERENCES

1. Elbassuoni EA, Abdel Hafez SM. Impact of chronic exercise on counteracting chronic stress-induced functional and morphological pancreatic changes in male albino rats. *Cell Stress Chaperones*. 2019;24(3): 567-80. DOI: 10.1007/s12192-019-00988.
2. Abdel Hafez SMN, Allam FAFA, Elbassuoni E. Sex differences impact the pancreatic response to chronic immobilization stress in rats. *Cell Stress Chaperones*. 2021;26(1): 199-215. DOI: 10.1007/s12192-020-01169-y. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32986228; PMCID: PMC7736456.
3. Berger I, Werdermann M, Bornstein SR, & Steenblock C. The adrenal gland in stress – adaptation on a cellular level. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2019. DOI:10.1016/j.jsbmb.2019.04.006.
4. 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 113550. DOI:10.1016/j.ygcen.2020.113550.
5. Bali A, Jaggi AS. Preclinical experimental stress studies: Protocols, assessment and comparison. *European Journal of Pharmacology*. 2015;746: 282-92. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.10.017.
6. 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.
7. Yuan Qionglan & Pan, Aihua & Fu, Yuanshan & Dai, Yalei. *Anatomy and physiology of the pancreas*. 2021; DOI: 10.1016/B978-0-12-819402-7.00001-2
8. Kigata T, Shibata H. Arterial supply to the rabbit adrenal gland. *Anat Sci Int*. 2018; 93(4): 437-48. DOI: 10.1007/s12565-018-0433-2. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29488073.
9. Kigata T, Shibata H. Anatomical variations of the arterial supply to the adrenal gland in the rat. *J Vet Med Sci*. 2017;79(2): 238-43. DOI: 10.1292/jvms.16-0428. Epub 2016 Nov 19. PMID: 27867163; PMCID: PMC5326924.
10. Iuga AC, Marboe CC, M Yilmaz M, Lefkowitz JH, Gauran C, Lagana SM. Adrenal Vascular Changes in COVID-19 Autopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(10): 1159-60. DOI: 10.5858/arpa.2020-0248-LE. PMID: 32579380.
11. Faheem NM, Ali TM. The counteracting effects of (-)-Epigallocatechin-3-Gallate on the immobilization stress-induced adverse reactions in rat pancreas. *Cell Stress Chaperones*. 2021;26(1): 159-72. DOI: 10.1007/s12192-020-01165-2. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33000400; PMCID: PMC7736449.
12. 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.
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*. 2019;1(1): 140-4.
14. 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.
15. Isman CA. Methimazole-induced hypothyroidism in rats ameliorates oxidative injury in experimental colitis. *J. Endocrinol*. 2003;177(3): 471-6.
16. 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]. Zhytomir: Polissia; 2015. [in Ukrainian].
17. Kovchun VYu, Sikora VZ, Lyndin NS, Sikora VV. [Histomorphometric assessment of the parenchyme of the pancreas changes under the influence of hyperosmolar dehydration]. *Bukovinian Medical Herald*. 2020;24(2(94)): 52-56.
18. Slobodanyk NM, Neporada KS, Nikolenko Dle. [Morphological changes in the pancreas under conditions of acute stress depending on the stress resistance of animals and against the background of preventive introduction of melanin]. *World of Medicine and Biology*. 2015;(3(51)): 112-115.
19. Kniazevych-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]. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2019;1(23): 41-5. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-06.
20. Hryntsova NB, Romanyuk AM, Lyndin MS, & Ryabenko TV. [Morphofunctional rearrangements of the of the adrenal glands cortex of mature rats under the conditions of experimental microelementosis]. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Biology*. 2020;34(34), 141-50. DOI: 10.26565/2075-5457-2020-34-15.