

## СУБМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ ЕНДОКРИНОЦИТІВ КІРКОВОЇ РЕЧОВИНИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЧЕРЕЗ 14 ДІБ ПІСЛЯ ЗМОДЕЛЬОВАНОЇ ОПІКОВОЇ ТРАВМИ

Субмікроскопічні зміни ендокриноцитів кіркової речовини надниркових залоз через 14 діб після змодельованої опікової травми

В. В. Кульбіцька, З. М. Небесна

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

**Резюме.** В умовах мирного часу та військових дій значні за площею опіки спричиняють високу вірогідність летального наслідку та інвалідизації постраждалих. Важливе значення при перебігу опікової хвороби у хворих з опіками має розвиток реакції на даний фактор органів ендокринної системи, зокрема надниркових залоз, що відіграють значну роль у процесах метаболізму.

**Мета дослідження** – встановити особливості ультраструктурної реорганізації ендокриноцитів кіркової речовини надниркових залоз через 14 діб після змодельованої опікової травми.

**Матеріали і методи.** Експериментальна термічна травма змодельована на 20 лабораторних білих щурах-самцях. Опік ІІБ ст. наносили під тіопентало-натрієвим наркозом мідними пластинами, нагрітими у кип'яченій воді. Розміри ділянки ураження склали 18–20 % поверхні тіла тварин. Для електронномікроскопічного дослідження забирали шматочки кори надниркових залоз, подальшу обробку проводили за загальноприйнятою методикою. Вивчення субмікроскопічних змін в органі здійснювали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

**Результати.** Проведені електронномікроскопічні дослідження надниркових залоз через 14 діб після експериментальної термічної травми показали деструктивно-дегенеративні зміни в будові ендокриноцитів усіх зон кіркової речовини надниркових залоз. Ендокриноцити клубочкової та пучкової зон органа зазнали найбільш значного ушкодження ультроструктури ядер і цитоплазми. Виявлялися «темні» ендокринні клітини, які містили електроннощільну, осміофільну каріо- та цитоплазму. А також «світлі» ендокриноцити, що мали великі, гіпертрофовані ядра, цитоплазму невисокої електронної щільності з локальним просвітленням, невисокою щільністю органел, цілість яких була ушкоджена. Сітчаста зона кіркової речовини містила кортикоцити різної форми з відносно незміненою структурою ядра. Мембранні органели були переважно гіпертрофовані, частина вакуолізовані, зокрема мітохондрії та каналці агранулярної ендоплазматичної

Submicroscopic changes of endocrinocytes of the adrenal gland 14 days after the simulated burn injury

V. V. Kulbitska, Z. M. Nebesna

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: kulbitska@tdmu.du.ua

**Summary.** In conditions of peacetime and wars, large areas of burns cause a high probability of fatalities and disability of victims. Important in the course of burn disease in patients with burns is the development of a response to this factor of the endocrine system, in particular the adrenal glands, which play a significant role in metabolic processes.

**The aim of the study** – to establish features of ultrastructural reorganization of endocrinocytes of the adrenal gland cortex in 14 days after the simulated burn injury.

**Materials and Methods.** The experimental thermal injury was simulated on 20 laboratory white male rats. Grade IIB burns were applied under thiopental-sodium anesthesia with copper plates heated in boiled water. The size of the affected area was 18–20 % of the body surface of the animals. Pieces of adrenal gland cortex were taken for electron microscopic examination, further processing was performed according to the conventional method. The study of submicroscopic changes in the organ was carried out in an electron microscope PEM-125K.

**Results.** Electron microscopic studies of the adrenal glands 14 days after the experimental thermal injury showed destructive-degenerative changes in the structure of endocrinocytes in all areas of the adrenal cortex. Endocrinocytes of the zona glomerulosa and zona fasciculata of the organ were with the most significant damage in the ultrastructure of the nucleus and cytoplasm. "Dark" endocrine cells were detected containing electron-dense, osmiophilic karyo- and cytoplasm. As well as "light" endocrinocytes, which had large, hypertrophied nuclei, low-electron density cytoplasm with local enlightenment, low-density organelles, the integrity of which was damaged. The zona reticularis of the cortex contained corticocytes of various shapes with a relatively unchanged structure of the nucleus. Membranous organelles were mainly hypertrophied, some of them were vacuolated, in particular, mitochondria and tubules of the smooth endoplasmic reticulum. The biggest amount of lipid droplets were found in the endocrinocytes of the

сітки. Найбільше ліпідних крапель виявлялося в ендокриноцитах пучкової зони, а в сітчастій вони відсутні або поодинокі.

**Висновки.** За умов змодельованої опікової травми шкіри встановлено глибокі uszkodження ультраструктури ендокриноцитів кіркової речовини надниркових залоз, найбільшою мірою ендокриноцитів клубочкової та пучкової зон. Ушкодження ядер кортикоцитів характеризувалися переважанням гетерохроматину в каріоплазмі, розширенням перинуклеарного простору, утворенням глибоких інвагінацій каріолеми, зменшенням числа ядерних пор. Цитоплазма клітин була електроннощільна або низької електронної щільності. Субмікроскопічна організація органел енергетичного і синтетичного апарату ендокриноцитів зазнавала суттєвих змін, із порушенням цілості їх мембран. Виявлялося зменшення кількості та електронної щільності ліпідних включень у кортикоцитах. Виявлені зміни ультраструктурного ремоделювання ендокринних клітин органа свідчать про зниження їх секреторної активності, а відповідно і регуляторної спроможності за умов впливу термічного екзогенного фактора.

**Ключові слова:** надниркові залози; субмікроскопічні зміни; опікова травма; ендокриноцити.

## ВСТУП

В умовах мирного часу та військових дій значні за площею опіки спричиняють високу вірогідність летального наслідку та інвалідизації постраждалих [1–5]. Відомо, що причиною суттєвих морфофункціональних змін органів при опіках є розлади мікроциркуляції, екзо- та ендогенна інтоксикація, внаслідок якої продукти розпаду тканин та токсини впливають на перебіг компенсаторно-приспосувальних процесів в організмі [6–9]. Важливе значення при перебігу опікової хвороби у хворих з опіками має розвиток реакції на даний фактор органів ендокринної системи, зокрема надниркових залоз, що відіграють істотну роль у процесах метаболізму та фізіологічної адаптації організму до різних факторів навколишнього середовища [10–16]. Тому актуальним та недостатньо вивченим на сьогодні є дослідження субмікроскопічних змін надниркових залоз після експериментальної термічної травми.

**Метою дослідження** було встановити особливості ультраструктурної реорганізації ендокриноцитів кіркової речовини надниркових залоз через 14 діб після змодельованої опікової травми.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експеримент було проведено на 20 статевозрілих білих щурах-самцях. Тварин утримували в умовах віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України на загальному раціоні. Усі маніпуляції

zona fasciculata, and in the zona reticularis they were absent or single.

**Conclusions.** Under the conditions of the simulated burn injury of the skin, deep damage to the ultrastructure of endocrinocytes of the adrenal gland cortex, mostly endocrinocytes of the zona glomerulosa and zona fasciculata, was found. Damage to the nuclei of corticocytes was characterized by the predominance of heterochromatin in the karyoplasm, the expansion of the perinuclear space, the formation of deep intussusception of the karyolema, a decrease in the number of nuclear pores. The cytoplasm of the cells was electron-dense or low-electron density. The submicroscopic organization of the organelles of the energetic and synthetic apparatus of endocrinocytes has undergone significant changes, with a violation of the integrity of their membranes. There was a decrease in the number and electron density of lipid inclusions in corticocytes. The revealed changes of ultrastructural remodeling of endocrine cells of the organ indicate a decrease in their secretory activity and, accordingly, regulatory capacity under the influence of thermal exogenous factor.

**Key words:** adrenal gland; submicroscopic changes; burn injury; endocrinocytes.

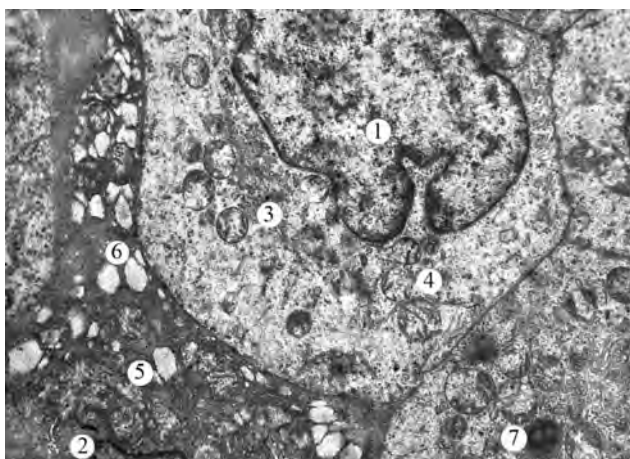
та догляд проводили відповідно до положення Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), а також із дотриманням положень Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Опік ІІБ ст. моделювали під тіопентало-натрієвим наркозом мідними пластинами, нагрітими у кип'яченій воді до температури 97–100 °С. Площа ділянок ураження складала 18–20 % епільованої поверхні спини тварин. Об'єктом дослідження були надниркові залози. Дослідних тварин декапітували на 14 добу експерименту, що відповідає стадії септикотоксемії опікової хвороби. Для електронномікроскопічного дослідження шматочки кори надниркових залоз фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду, постфіксували в 1% розчині тетраоксиду осмію на фосфатному буфері. Подальшу обробку проводили згідно з загальноприйнятою методикою [17, 18]. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультратомі Ultratome LKB 4801 A, контрастували уранілацетатом та цитратом свинцю за методом Рейнольдса. Вивчення субмікроскопічних змін в органі здійснювали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

## РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Проведені електронномікроскопічні дослідження кори надниркових залоз на 14 добу після експериментальної термічної травми показали деструктивно-дегенеративні зміни в будові ендокриноцитів

усіх зон кіркової речовини надниркових залоз. Так, у клітинах клубочкової зони органа спостерігали темні, пікнотично змінені ядра невеликого розміру, з нерівними контурами ядерних мембран та осміофільною каріоплазмою (рис. 1). Перинуклеарний простір деяких ділянок нерівномірно розширений, ядерні пори нечисленні та слабко контуровані. Осміофільна гіалоплазма кортикоцитів залози даної зони містила мітохондрії в основному ламелярного типу, що були з ушкодженою структурою матриксу, який був електроннопросвітленим, а кристи редукованими. Інші органели були нечіткі, слабко контуровані, виявлялися світлі, великі вакуолі та пухирці агранулярної ендоплазматичної сітки, були наявні також лізосоми, вільні рибосоми. Комплекс Гольджі розташовувався поблизу ядер у вигляді подовжених вакуолей, пухирців та цистерн. Ліпідні краплі нечисленні, помірної електронної щільності, мали вигляд округлих вакуолей різного розміру з гомогенною структурою. Ліпідні включення часто знаходились в безпосередньому контакті з розширеними канальцями ендоплазматичної сітки. Крім «темних» ендокриноцитів спостерігали також і «світлі» клітини, із електроннопросвітленими ядрами та світлою цитоплазмою, в якій містились ушкоджені органели, в цитоплазмі таких клітин виявлялися локально просвітлені зони, позбавлені органел. Ядра деяких клітин мали змінену, химерну форму з численними випинаннями каріолеми та щільно конденсованим маргінально розміщеним хроматином (рис. 1). Такі нетипові форми ядер свідчать про ознаки апоптозу клітин, при якому відбувається фрагментація ядра та подальше утворення апоптозних тілець.

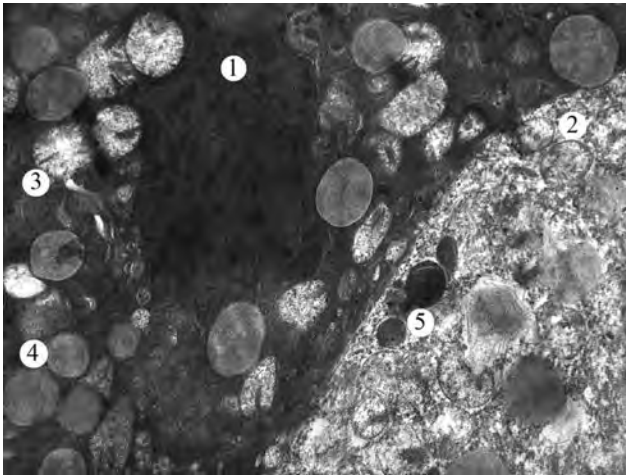
У даному терміні дослідження ендокриноцити пучкової зони органа містили ядра з нечіткими контурами ядерних мембран або фрагментовані



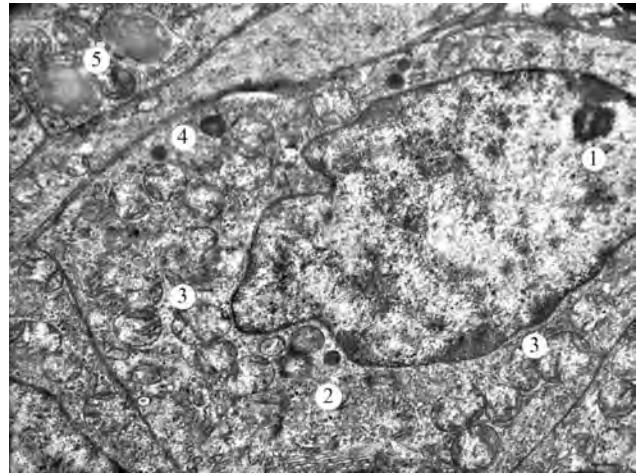
**Рис. 1.** Ультраструктурні зміни ендокриноцитів клубочкової зони кіркової речовини надниркової залози через 14 діб після змодельованої опікової травми: 1 – ядро «світлого» ендокриноцита з інвагінаціями каріолеми, 2 – ядро «темного» ендокриноцита, 3 – цитоплазма, 4 – мітохондрії, 5 – канальці ендоплазматичної сітки, 6 – вакуолі, 7 – ліпідні краплі. Електроннограма.  $\times 12\ 000$ .

великі гіперхромні ядра з гомогенною каріоплазмою помірної електронної щільності. Але подекуди наявні клітини з некротичними змінами, де цитоплазма клітин зливалась у суцільну неоднорідну масу, а ядра були пікнотично зміненими або з глибокими інвагінаціями каріолеми. Перинуклеарні простори локально розширені. Цитоплазма ендокриноцитів інтенсивно вакуолізована, вакуолі займали значну частину площі цитоплазми клітин, містились також нечисленні ліпідні краплі та деструктивно змінені органели. Ендоплазматична сітка клітин утворена вакуолями різних розмірів. Мітохондрії були округло-овальної форми, більшість з них гіпертрофована з електроннопросвітлим матриксом та ушкодженими кристами. В «темних» ендокриноцитах містились пікнотичні, інтенсивно осміофільні ядра невизначеної форми. Дані клітини містили чисельні мітохондрії, що мали округлу або овальну форму, частина з них мала частково або повністю зруйновані кристи. Канальці ендоплазматичної сітки були щільно розташовані та незначно розширені, в цитоплазмі також містилась значна кількість осміофільних лізосом, що свідчить про активні процеси аутолізу дегенеративно змінених органел. Комплекс Гольджі практично не визначався, проте були наявні численні гранули глікогену. Такі клітини містились, як правило, біля капілярів, просвіт яких спадався та містив поодинокі форменні елементи крові. Були наявні також і «світлі» клітини з ядрами великих розмірів невизначеної форми, деякі ендокриноцити мали ядерця. Каріоплазма ядер містила грудки гетерохроматину, що розташовувався біля внутрішньої мембрани каріолеми. В просвітленій цитоплазмі відмічали канальці ендоплазматичної сітки, що були розширені, мітохондрії були деструктивно змінені. Спостерігались також і ліпідні краплі середньої та високої електронної щільності, гранули глікогену (рис. 2).

Сітчаста зона кіркової речовини містила кортикоцити округлої та полігональної форм із відносно незміненою структурою ядра, виявлялись невеликі ядерця. Ядерні пори погано контуровані, каріоплазма осміофільна з переважанням гетерохроматину в периферійних ділянках під каріолемою, траплялись ділянки локально розширеного перинуклеарного простору. Деякі ендокриноцити містили гіпертрофовані мітохондрії з ушкодженими кристами та електроннопросвітленим матриксом, визначались також і невеликі округлі мітохондрії із везикулярними кристами. В цитоплазмі траплялись ділянки ендоплазматичної сітки з розширеними та частково фрагментованими канальцями. Цистерни комплексу Гольджі різних розмірів також мали вигляд розширених вакуолеподібних структур, у цитоплазмі виявлялись осміофільні лізосоми. Ліпідні краплі практично відсутні або поодинокі, з невисокою електронною щільністю (рис. 3).



**Рис. 2.** Субмікроскопічні зміни ендокриноцитів пучкової зони кіркової речовини надниркової залози через 14 днів після змодельованої опікової травми: 1 – ядро «темного» ендокриноцита, 2 – мітохондрії, 3 – цитоплазма «темного» ендокриноцита з 4 – ліпідними включеннями, 5 – фрагмент цитоплазми «світлого» ендокриноцита. Електроннограма.  $\times 10\,000$ .



**Рис. 3.** Субмікроскопічні зміни ендокриноцита сітчастої зони кіркової речовини надниркової залози через 14 днів після змодельованої опікової травми: 1 – ядро з ядрцем, 2 – цитоплазма, 3 – мітохондрії, 4 – лізосоми, 5 – ліпідні краплі. Електроннограма.  $\times 12\,000$ .

## ВИСНОВКИ

За умов змодельованої опікової травми шкіри встановлено глибокі ушкодження ультраструктури ендокриноцитів кіркової речовини надниркових залоз, найбільшою мірою ендокриноцитів клубочкової та пучкової зон. Ушкодження ядер кортикоцитів характеризувалися переважанням гетерохроматину в каріоплазмі, розширенням перинуклеарного простору, утворенням глибоких інвагінацій каріолеми, зменшенням числа ядерних пор. Цитоплазма клітин була електроннощільна або низької електронної

щільності. Субмікроскопічна організація органел енергетичного і синтетичного апарату ендокриноцитів зазнавала значних змін, із порушенням цілості їх мембран. Виявлялось зменшення кількості та електронної щільності ліпідних включень у кортикоцитах. Виявлені зміни ультраструктурного ремоделювання ендокринних клітин органа свідчать про зниження їх секреторної активності, а відповідно і регуляторної спроможності за умов впливу термічного екзогенного фактора.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Corry N. H. Posttraumatic stress disorder and pain impact functioning and disability after major burn injury / N. H. Corry, B. Klick, J. A. Fauerbach // *J. Burn Care Res.* – 2010. – Vol. 31 (1). P. 13–25. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181cb8cc8/.
2. Burn injury / M. G. Jeschke, M. E. van Baar, M. A. Choudhry [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2020. – Vol. 6 (1). – P. 11. DOI: 10.1038/s41572-020-0145-5.
3. Multiple organ failure as a cause of death in patients with severe burns / O. Kallinen, K. Maisniemi, T. Bohling [et al.] // *J. Burn Care Res.* – 2012. – Vol. 33 (2). – P. 206–211. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3182331e73.
4. Нетюхайло Л. Г. Патогенез опікової хвороби (в 2 частинах) / Л. Г. Нетюхайло, С. В. Харченко, А. Г. Костенко // *Світ медицини та біології.* – 2011. – № 1. – С. 127–35.
5. Burns: Pathophysiology of Systemic Complications and Current Management / C. B. Nielson, N. C. Duethman, J. M. Howard [et al.] // *J. Burn Care Res.* – 2017. – Vol. 38 (1). – P. 469–481. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000355.
6. Ahmad A. Oxandrolone protects against the development of multiorgan failure, modulates the systemic

- inflammatory response and promotes wound healing during burn injury / A. Ahmad, D. N. Herndon, C. Szabo // *Burns.* – 2019. – Vol. 45 (3). – P. 671–681.

DOI: 10.1016/j.burns.2018.10.006.

7. Cortical adrenal mitochondrial morphology changes in functional state: new insights / R. Isola, P. Solinas, C. Concettoni [et al.] // *Cell Tissue Res.* – 2013. – Vol. 351(3). – P. 409–417. DOI: 10.1007/s00441-012-1533-2.

8. Effect of acute heat stress on rat adrenal cortex – a morphological and ultrastructural study / D. Petrovic-Kosanovic, K. Velickovic, V. Koko [et al.] // *Research Article Central European Journal of Biology.* – 2012. – Vol. 7, No. 4. – P. 611–619.

9. The metabolic stress response to burn trauma: current understanding and therapies / C. Porter, R. G. Tompkins, C. C. Finnerty [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388 (10052). – P. 1417–1426.

10. Алієва А. О. Особливості реагування надниркових залоз щурів на екстремальні екзогенні фізичні фактори на субмікроскопічному рівні / А. О. Алієва // *Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини :*

зб. тез доп. Міжнар. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, м. Суми, 10–12 квіт. 2013 р. / відп. за вип. М. В. Погорелов. – Суми : сумду, 2013. – С. 52.

11. The adrenal gland in stress – Adaptation on a cellular level / I. Berger, M. Werdermann, S. R. Bornstein, C. Steenblock // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2019. – Vol. 190. – P. 198–206. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.04.006.

12. Дусик А. В. Морфофункціональні зміни в наднирниках при хронічному стресі / А. В. Дусик, І. А. Голубовський // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2016. – № 1 (127). – С. 188–191.

13. El-Tahawy N. F. G. The possible structural changes in the adrenal gland cortex after induction of hepatic ischemia-reperfusion injury in male albino rats: Light and electron microscopic study / N. F. G. El-Tahawy, S. M. M. Abozaid // *J. Cell Physiol.* – 2019. DOI: 10.1002/jcp.28196.

14. Структурні зміни органів нейроімуноендокринної системи при експериментальній опіковій хворобі та її інфузійної терапії / І. В. Гунас, О. І. Ковальчук,

Е. В. Черкасов [та ін.] // *Науковий вісник НМУ імені О. О. Богомольця.* – 2013. – № 4 (43). – С. 27–35.

15. Jonsdottir I. H. Mechanisms in endocrinology: Endocrine and immunological aspects of burnout: a narrative review / I. H. Jonsdottir, A. Sjörs Dahlman Eur // *J Endocrinol.* – 2019. – Vol. 180 (3). – P. R147–R158. DOI: 10.1530/EJE-18-0741.

16. Ryan C. M. Functional outcomes following burn injury / C. M. Ryan, I. Parry, R. Richard // *Journal of Burn Care & Research.* – 2017. – Vol. 38 (3). – P. e614–e617. DOI: 10.1097/bcr.0000000000000537.

17. 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.

18. 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.

#### REFERENCES

1. Corry NH, Klick B, Fauerbach JA. Posttraumatic stress disorder and pain impact functioning and disability after major burn injury. *J Burn Care Res.* 2010;31(1):13-25. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181cb8cc8/

2. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nature Reviews Disease Primers.* 2020;6(1). DOI:10.1038/s41572-020-0145-5.

3. Kallinen O, Maisniemi K, Bohling T, Tukiainen E, Koljonen V. Multiple organ failure as a cause of death in patients with severe burns. *J Burn Care Res.* 2012;33(2): 206-11. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3182331e73.

4. Netyukhaylo LG, Kharchenko SV, Kostenko AG. [Pathogenesis of burn disease (in 2 parts)]. *Svit medytsyny ta biolohii.* 2011;1: 127-35. Ukrainian.

5. Nielson CB, Duethman NC, Howard JM, Moncure M, Wood JG. Burns: Pathophysiology of Systemic Complications and Current Management. *J Burn Care Res.* 2017;38(1): 469-81. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000355.

6. Ahmad A, Herndon DN, Szabo C. Oxandrolone protects against the development of multiorgan failure, modulates the systemic inflammatory response and promotes wound healing during burn injury. *Burns.* 2019;45(3): 671-681. DOI: 10.1016/j.burns.2018.10.006.

7. Isola R, Solinas P, Concettoni C, Atzeni F, Loy F, Diana M, et al. Cortical adrenal mitochondrial morphology changes in functional state: new insights. *Cell Tissue Res.* 2013;351(3): 409-17. DOI: 10.1007/s00441-012-1533-2.

8. Petrovic-Kosanovic D, Velickovic K, Koko V, Jasnica N. Effect of acute heat stress on rat adrenal cortex – a morphological and ultrastructural study. *Cent.Eur.J.Biol.* 2012;7: 611-9. DOI:10.2478/s11535-012-0055-y.

9. Porter C, Tompkins RG, Finnerty CC, Sidossis LS, Suman OE, Herndon DN. The metabolic stress response to burn trauma: current understanding and therapies. *Lancet.* 2016;388(10052): 1417-26

10. Aliieva AO. Peculiarities of the response of rat adrenal glands to extreme exogenous physical factors at the submicroscopic level. *Current issues of theoretical and clinical medicine: Materials of Conf. Sumy;* 2013. Ukrainian.

11. Berger I, Werdermann M, Bornstein SR, Steenblock C. The adrenal gland in stress – Adaptation on a cellular level. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;190: 198-206. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.04.006.

12. Dusyik AV, Golubovskiy IA. [Morphofunctional changes in adrenal glands under chronic stress]. *Bulletin of problems biology and medicine.* 2016;1(127): 188-92. Ukrainian.

13. El-Tahawy NFG, Abozaid SMM. The possible structural changes in the adrenal gland cortex after induction of hepatic ischemia-reperfusion injury in male albino rats: Light and electron microscopic study. *J Cell Physiol.* 2019. DOI: 10.1002/jcp.28196.

14. Gunas IV, Kovalchuk OI, Cherkasov EV, Dzevulska IV, Tytarenko VM. [Structural changes of the neuroimmunoendocrine system organs in experimental burn disease and its infusion]. *Naukovyi visnyk NMU imeni O.O. Bohomoltsia.* 2013;4(43): 27-35. Ukrainian.

15. Jonsdottir, Ingibjörg H, and Anna Sjörs Dahlman. Mechanisms in endocrinology: Endocrine and immunological aspects of burnout: a narrative review. *European Journal of Endocrinology* 2019;180(3): R147-R158. DOI: 10.1530/EJE-18-0741.

16. Ryan CM, Parry I, Richard R. Functional outcomes following burn injury. *Journal of Burn Care & Research.* 2017;38(3): e614-e617. DOI:10.1097/bcr.0000000000000537.

17. Goralsky LP, Khomych VT, Kononsky OI. Fundamentals of histological technique and morphofunctional research methods in normal and in pathology. [Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології] *Zhytomyr: Polissia;* 2011. 288 p. Ukrainian.

18. 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.