

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

На правах рукописи

РОМАШКО АННА АНДРЕЕВНА 

**СТРУКТУРНЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ АДЕНОГИПОФИЗА
БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ
И ИХ ИНГИБИТОРА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Специальность 14.03.01 – Анатомия человека
(медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Луганск – 2022

Работа выполнена на кафедре анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Научный руководитель: Фомина Ксения Александровна
доктор медицинских наук, доцент, ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», профессор кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии (г. Луганск, РФ)

Официальные оппоненты: Вакуленко Иван Петрович
доктор медицинских наук, профессор, ГОУ ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО», заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии (г. Донецк, РФ)

Кретов Александр Анатольевич
кандидат биологических наук, доцент, ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный аграрный университет», заведующий кафедрой биологии животных (г. Луганск, РФ)

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского» (г. Симферополь, РФ)

Защита диссертации состоится «26» января 2023 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.005.01 в ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» по адресу: 91045, РФ, ЛНР, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, дом 1г.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» (91045, РФ, ЛНР, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, дом 1г, библиотека).

Автореферат разослан «22» декабря 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 001.005.01
кандидат медицинских наук, доцент

И. А. Белик

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Гипофиз, как центральное звено эндокринной системы, регулирует активность иммунной, синхронизирует соматические и висцеральные функции, координирует и модулирует механизмы адаптации организма к воздействию различных экстремальных стрессовых факторов (Кубасов Р.В. и соавт., 2014; Demas G.E., Carlton E.D., 2015; Gore A., 2015; Бобрышева И.В., 2018; Вакуленко В.П., 2019; Knight J., 2021; Кретов А.А., 2022; Фомина К.А., 2022).

К таковому можно отнести и длительное бесконтрольное применение глюкокортикоидов. Ведь специалисты всех отраслей медицины прибегают к применению гормонов пучковой зоны коры надпочечников в случае экстремальных ситуаций (Цейликман В.Э. и соавт., 2013; Козлов С.Н., 2014; Vitousek M.N., 2014; Jones S.A., 2016; Комердус И.В., 2017; Arabi Y.M., 2018). Их противовоспалительные, противоаллергические и противошоковые свойства позволили поставить стероидную терапию на первое место в лечении COVID-19 (Li Q. et al., 2020; Yuan M., 2020; Tang X. et al., 2021; Шишиморов И.Н. и соавт., 2021; Cano E.J. et al., 2021; Chen X. et al., 2021).

Модель применения бисфосфонатов в качестве ингибиторов костной резорбции широко апробирована и используется уже более 40 лет при лечении заболеваний костей и мягких тканей, сопровождающихся нарушением обмена кальция. Эти препараты, особенно эффективны при опухолевых процессах в костной ткани, миеломной болезни и ее осложнениях, раке молочной и предстательной желез (V. Hirsh, 2008; Wei L.L., 2011; Filippo de Marinis, 2012; Махова Л.В., 2014; Хуан К.К. и соавт., 2015). Помимо кальций-регулирующего эффекта бисфосфонаты стимулируют процессы регенерации, обладают противовоспалительной активностью, тиреотимомактивирующим действием (Федченко С.Н., 2010; Ковешников В.Г., Стаценко Е.А., 2011; Лузин В.И. и соавт., 2012; Фомина К.А., 2013; Ferreira G.Z., 2020).

Степень разработанности проблемы исследования. На сегодняшний день наиболее выясненными оказались клинические проявления глюкокортикоидной терапии (Talaber G., 2013; Patel R., 2014; Siemieniuk R.A. et al., 2015; Arabi Y.M., 2018; Гусакова Е.А., 2020) и почти полностью отсутствуют сведения о результатах длительного воздействия терапевтических доз. Также в литературе отсутствуют данные, отражающие в полной мере характер морфологических изменений аденогипофиза, который не только занимает центральное место в реализации стресса и компенсаторно-приспособительных

процессов, но и регулирует деятельность других жизненно важных органов и систем. Несмотря на огромное количество работ по изучению различного рода воздействий на гипофиз (Foley P., 2010; Рогозина О.В., 2010; Пойденко А.А., 2011; Долгополова Т.В., 2011; Бессалова Е.Ю., 2012; Фомина К.А., 2013; Tando Y. et al., 2013; Pijanowski L. et al., 2015; Рожков И.Н., 2017; Бобрышева И.В., 2018), комплексных анатомо-экспериментальных исследований морфогенеза данного органа при воздействии на организм повышенного содержания глюкокортикоидов и их ингибиторов не проводилось, что подтверждает актуальность и своевременность настоящего исследования.

Объект исследования: морфогенез гипофиза белых беспородных крыс при воздействии разнообразных экзогенных факторов.

Предмет исследования: особенности макро-, микро- и ультрамикроскопического строения аденогипофиза крыс при воздействии на их организм гидрокортизона, дексаметазона, золедроната в отдельности, а также при их комбинированном влиянии.

Цель исследования: установить в эксперименте на белых лабораторных крысах структурные преобразования аденогипофиза при воздействии на организм повышенного содержания гидрокортизона, дексаметазона, золедроната в отдельности, а также при их комбинированном влиянии.

Задачи исследования:

1. Изучить на органном, тканевом, клеточном и субклеточном уровнях организации структурные преобразования аденогипофиза белых крыс в норме и при воздействии гидрокортизона и дексаметазона.
2. Провести сравнительную оценку динамики изменений в структуре органа в зависимости от вида глюкокортикоида и продолжительности введения.
3. Изучить на всех уровнях организации структурные преобразования аденогипофиза крыс при влиянии на организм ингибитора глюкокортикоидов – золедроната.
4. Определить возможности золедроната корректировать структурные преобразования аденогипофиза, вызванные повышенным содержанием в организме гидрокортизона.
5. Выяснить отдаленные последствия влияния глюкокортикоидов и бисфосфонатов на морфогенез аденогипофиза.

Научная новизна полученных результатов. Впервые на большом экспериментальном материале проведено комплексное изучение морфогенеза аденогипофиза крыс при воздействии на их организм повышенного содержания глюкокортикоидов. Впервые выявлены особенности строения аденогипофиза крыс на всех уровнях его

организации при влиянии на организм бисфосфоната золедроната. Доказана эффективность использования золедроната в качестве корректора негативного влияния на гипофиз повышенного содержания гидрокортизона. Впервые описана динамика ультраструктурных изменений исследуемого органа при всех изучаемых видах воздействия. Установлено, что характер выявленных изменений зависит от вида и длительности воздействия препаратов.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Экспериментальная модель влияния глюкокортикоидов, бисфосфонатов и их комбинации на лабораторных животных может быть использована при проведении дальнейших научных исследований. Проведенное анатомо-экспериментальное исследование позволило установить морфофункциональные изменения в аденогипофизе при воздействии на организм повышенного содержания глюкокортикоидов. Полученные результаты значительно углубляют современные представления о влиянии глюкокортикоидов непосредственно на гипофиз и расширяют возможности применения препаратов нового поколения – бисфосфонатов, в частности золедроната. Показана эффективность применения золедроновой кислоты в качестве корректора изменений в гипофизе на всех уровнях его организации при воздействии на организм гидрокортизона. Данная работа может послужить основой для дальнейших научных исследований, клинических наблюдений, разработки новых методов лечения и профилактики широкого спектра эндокринных нарушений в организме. Полученные данные позволят использовать их в работе морфологов, клиницистов, а также в учебном процессе ряда морфологических кафедр высших медицинских учреждений. Материалы работы при внедрении в учебный процесс расширяют представление студентов о влиянии изменения гормонального баланса в организме на морфоструктуру гипофиза. Основные положения диссертации используются в учебном процессе на кафедрах анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, патофизиологии, гистологии, цитологии и эмбриологии в ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ».

Методология и методы исследования. Методологическую основу работы составил принцип системности, явившийся фундаментом для структурно-логической последовательности изучения организации аденогипофиза. В диссертационном исследовании были применены общие эмпирические методы научного познания (наблюдение, описание, измерение, сравнение) и использовались различные специфические методы исследования (органометрия – для изучения морфологических изменений в гипофизе на органном уровне; световая

микроскопия – для изучения структур аденогипофиза на тканевом уровне; гистоморфометрия – для изучения морфометрических показателей аденогипофиза на клеточном уровне; электронная микроскопия – для изучения структур органа на субклеточном уровне; статистическая обработка полученных данных морфометрических исследований с помощью параметрических критериев вариационной статистики и корреляционного анализа результатов исследования).

Положения, выносимые на защиту:

1. Структурные преобразования аденогипофиза крыс при повышенном содержании в организме глюкокортикоидов зависят от вида и длительности их введения и характеризуются изменениями морфометрических показателей и разнонаправленными сдвигами ультраструктуры эндокриноцитов, усиливающимися к концу эксперимента. Более значительные сдвиги зафиксированы у крыс, получавших гидрокортизон, а более длительные – при введении дексаметазона.

2. При введении глюкокортикоидов на протяжении всего эксперимента установлены морфологические признаки, свидетельствующие о снижении функциональной активности аденогипофиза. Глюкокортикоиды тормозят ростовые процессы и приводят к уменьшению морфометрических показателей гипофиза.

3. Структурные преобразования аденогипофиза достигают своего максимума после введения двух доз золедроната, что соответствует 30 суткам наблюдения, и представлены признаками усиления морфофункциональной активности органа на макро-, микро- и ультрамикроскопическом уровнях организации.

4. Совместное применение гидрокортизона и золедроната ускоряет адаптационно-приспособительные процессы, что позитивно сказывается на структурной организации аденогипофиза и его функциональной активности уже на ранних сроках наблюдения.

5. По окончании периода реадaptации восстановление морфофункционального состояния аденогипофиза реализуется эффективнее после введения гидрокортизона и золедроната.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов работы, правомочность основных положений и выводов основаны на полноте и широте литературно-библиографической справки, достаточном количестве наблюдений, обеспечены проведением исследований на современном оборудовании, использованием адекватных методов статистической обработки результатов с применением высокотехнологичных программных средств, глубоким и аргументированным анализом полученных данных.

Достоверность результатов подтверждена актом проверки первичной документации от «10» июля 2022 г.

Основные положения и результаты работы докладывались на Международной научно-практической конференции, посвященной 125-летию со дня рождения проф. В. И. Ошадерова (г. Витебск, 2020 г.); 74-й Международной научно-практической конференции студентов-медиков и молодых учёных, посвященной 90-летию Самаркандского государственного медицинского института (г. Самарканд, 2020 г.); IV и V научных школах-конференциях с международным участием «Морфологические чтения, посвященные памяти проф. В.Г. Ковешникова» (г. Луганск, 2020, 2021 г.г.); Международной научно-практической конференции «Бородинские чтения», посвященной 85-летию Новосибирского государственного медицинского университета (г. Новосибирск, 2020 г.); Межрегиональной заочной научно-практической конференции «Медицинская антропология: вопросы здоровья и адаптации в новых условиях» (г. Киров, 2021 г.); VI Всероссийской научной конференции с международным участием «Актуальные вопросы спортивной, возрастной и экспериментальной морфологии», посвященной 100-летию со дня рождения проф. В.Г. Петрухина (Малаховка, 2021 г.); Открытой студенческой научной конференции «Актуальные вопросы биологии и медицины» (г. Луганск, 2022 г.); XIII Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и ученых «АВНЦЕННА-2022», посвященной 95-летию со дня рождения член-корр. РАН, проф. И.Г. Урсова (г. Новосибирск, 2022 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из которых 5 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК ЛНР, 4 статьи – в профессиональных журналах и научных сборниках, 3 тезисов – в сборниках материалов съездов и научно-практических конференций; 5 работ опубликованы самостоятельно.

Структура диссертации. Диссертационная работа изложена на русском языке на 174 страницах текста компьютерного набора и включает в себя введение, основной раздел, состоящий из 8 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, 4 главы с результатами собственных исследований, корреляционный анализ данных и обсуждение полученных результатов), заключение, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы и 3 приложения. Диссертация иллюстрирована 38 рисунками, из которых 18 – микрофотографии и электронограммы, а также содержит 8 таблиц. Список литературы содержит 183 источника, из которых 84 – латиницей, 99 – кириллицей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Экспериментальное исследование проведено в ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» на 144 белых беспородных лабораторных крысах-самцах, полученных из вивария в возрасте 2,5 месяцев с исходной массой 130-150 г. Постановка эксперимента проведена в соответствии с принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (1986) и Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (2010). Животные на протяжении всего исследования содержались в стандартных условиях вивария, в пластиковых клетках (не более шести особей в одной), на типовом рационе со свободным доступом к воде и корму. Схема эксперимента одобрена на заседании комиссии по вопросам биотики ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» (протокол № 5 от 10.06.2022).

В соответствии с целью и задачами исследования была составлена схема эксперимента. Сроки и дозы, применяемые в данной схеме, были успешно апробированы в предыдущих исследованиях кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», выполненных под руководством профессора В.Г. Ковешникова.

В зависимости от воздействия и продолжительности эксперимента крысы были подразделены на 5 групп. Сроки наблюдений составили 7, 15, 30 и 90 суток. Мы выделили срок «30+60 дней», как период реадaptации для выяснения эффективности и продолжительности действия препаратов, в котором из 90 дней исследования лишь первые 30 дней крысы подвергались воздействию лекарственных средств.

Особенность данного эксперимента заключается в том, что в организме животных в результате назначенных инъекций глюкокортикоидов создавалась концентрация, которая соответствует эндогенному физиологическому пику секреции этих гормонов в утренние часы или в моменты стресса, то есть оба глюкокортикоида вводились в дозах, балансирующих на верхних границах нормы. Избыточное содержание их в организме крыс создавалось за счет ежедневного введения данных препаратов. Минимальные терапевтические дозы глюкокортикоидов, используемые в клинической практике при хронических процессах для длительной поддерживающей терапии, колеблются от 25 мг до 50 мг для гидрокортизона и от 0,5 мг до 3 мг для дексаметазона (Козлов, 2014).

В данной работе мы применили два разноплановых глюкокортикоида: гидрокортизон, как аналог эндогенного кортизола, и его фармакологический «антипод» – дексаметазон.

Использовали гидрокортизона ацетат в виде стандартной ампулярной 2,5% суспензии (серия №1720403 производства БАТ «Фармак», г. Киев, регистрационный номер Р № UA/3288/01/01). Препарат вводился внутримышечно в дозе 21 мг/кг ежедневно до 90 дня исследования и в течение 30 дней крысам из группы реадaptации.

Использовали ампулярный 0,4% раствор дексаметазона гемисукцината (производства KRKA: VO2323 D, Словения), который вводился внутримышечно в дозе 1,07 мг/кг в режиме, аналогичном введению гидрокортизона.

К настоящему времени изучено множество бисфосфонатов. Механизм их действия – многогранный. Кроме угнетения активности остеокластов, они могут действовать опосредованно – через остеобласты, индуцируя процессы апоптоза в остеокластах (Filippo de Marinis, 2012; Wei L.L., 2011). В качестве терапевтических средств, предлагаемых разными фирмами, применяют семь коммерческих видов. В нашей работе мы используем азотсодержащий бисфосфонат третьего поколения – золедронат (лиофилизат золедроновой кислоты, торговое название ZOMETA). Степень выраженности побочных действий препарата незначительная и не требует коррекции (Махова Л.В., 2014).

Это вещество представляет собой кристаллический порошок белого цвета, из которого готовится раствор для инъекций. В одной заводской упаковке – флаконе – содержится 4 миллиграмма безводной золедроновой кислоты. Использовали золедронат натрия (производства Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, регистрационный номер в Украине Р.06.01./03.164, серийный номер 993 931.4-983/20 es), в дозе 0,362 мг/кг внутривенно 1 раз в 30 дней. Пересчет дозы для крыс, проводили с учетом рекомендаций Ю.Р. и Р.С. Рыболовлевых (1979).

Схема комбинированного применения природного гормона пучковой зоны коры надпочечников – гидрокортизона и золедроната уже апробирована и показала положительные результаты на ростовые процессы и структурные преобразования многих органов и систем организма. В результате были защищены кандидатские диссертации под руководством ведущих ученых ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» – Ковешникова В.Г., Лузина В.И., Федченко С.Н., Волошина В.Н.

При этом эффекты такого взаимодействия на центральный орган эндокринной системы – гипофиз – до сих пор охвачен не был. Крысам вводили совместно два препарата – гидрокортизон и золедронат в тех же дозах и согласно вышеизложенной схеме введения.

Контрольную группу составили интактные животные, которые не подвергались воздействию каких-либо препаратов.

Забой животных проводили в одно и то же время суток. Непосредственно после эфирного наркоза крыс взвешивали на технических весах ВЛР-200 при помощи набора разновесов Г4-211 с точностью измерений до 0,1 г и декапировали. Исключение составили 7 и 30 сутки эксперимента, когда забой крыс проходил без наркоза, т.к. в эти сроки проводили забор материала для последующего электронно-микроскопического исследования.

Гипофиз извлекали из ямки турецкого седла и, придерживаясь рекомендаций проф. Ковешникова В.Г. и Фоминой К.А. (2013), изучали на органном, клеточном и субклеточном уровнях организации.

Органометрическое исследование включало следующие параметры:

- 1) абсолютная масса головного мозга (г) – путем взвешивания на аналитических весах AC-120-S с точностью до 0,0001 г;
- 2) абсолютная масса гипофиза (мг) – путем взвешивания на торсионных весах ВТ-500 с точностью до 0,01 мг;
- 3) относительная масса гипофиза (%) – по отношению к массе тела;
- 4) гипофизарно-мозговой индекс (ГМИ, %) – по отношению к массе головного мозга;
- 5) линейные показатели (длина, ширина, толщина, мм) – путем измерения штангенциркулем ШЦЦ-I-150-0,01 с точностью до 0,05 мм;
- 6) объем (мм³) – по формуле эллипсоида:

$$V = \pi ABC/6$$

где А, В, С – линейные размеры, соответственно (мм).

7) плотность (удельный вес, мг/мм³) – отношение массы к объему.

Полученные результаты регистрировали в протоколах забора материала. Затем гипофизы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и подвергали стандартной гистологической проводке по общепринятым методикам. На санином микротоме получали срезы толщиной 3–5 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. Срезы исследовали и фотографировали на цифровом морфометрическом комплексе (бинокулярный микроскоп Olympus BX-41, цифровой фотоаппарат Olympus C5050Z с пятимегапиксельной матрицей и персональный компьютер на базе процессора Athlon XP 2200+Mh, DDR RAM 512MB, HDD 128GB, video GeForce FX5200 128MB). С помощью комплекса получали высококачественные цифровые фотографии в виде графических файлов в формате TIF в нескольких режимах увеличения: для исследования макро-микроструктуры при объективах 4× и 10× и микроструктуры органов при объективах 40× и 60× с использованием приближения объектива 162 max.

При исследовании аденогипофиза изучались шесть гистологических срезов с каждого объекта, измерения проводились в шести полях зрения каждого среза, что считается достаточным для получения репрезентативных результатов (Бобрышева И.В., 2018; Волков В.П., 2014; Кашенко С.А., 2018).

Анализ цифровых данных проводили с помощью компьютерной программы для морфометрических исследований «Master of Morphology» (Овчаренко В.В., Маврич В.В., 2004). В контроле и при различных условиях эксперимента в аденогипофизе крыс определяли процентное содержание всех видов аденоцитов (%), площади ацидофилов, базофилов, хромофобов (мкм²), площади их ядер (мкм²). Вычисляли ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ), как соотношение площади ядер к площади каждого вида клеток (Бессалова Е.Ю., 2013).

Электронно-микроскопическое исследование проводили в лаборатории электронной микроскопии Харьковского НИИ радиологии им. С.П. Григорьева (зав. лаб. – ст. науч. сотр. О.П. Лукашова). Кусочки аденогипофиза размером 1мм³ сначала фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида на 0,1 М фосфатном буфере pH 7,2, а затем в 1% осмиевом фиксаторе по Палладе. После дегидратации в растворах этанола нарастающей концентрации и абсолютном ацетоне материал заливали смесью эпоксидных смол эпон-аралдит. На ультрамикротоме УМТП-4 Сумского ПО «Электрон» изготавливали полутонкие срезы толщиной 1–2 мкм и окрашивали метиленовым синим. После прицельной заточки блока получали ультратонкие срезы, которые контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу. Препараты просматривали под электронным микроскопом ЭМ-125 при ускоряющем напряжении 75кВ. Изученный материал документировали в виде негативных и позитивных фотоотпечатков.

На ультратонких срезах аденогипофиза дифференцировали соматотропоциты, кортикотропоциты, тиротропоциты, гонадотропоциты, описывали строение их органелл, определяли относительную площадь (в %) митохондрий и гормоносодержащих гранул по отношению к общей площади цитоплазмы во всех эндокриноцитах (Бобрышева И.В., 2018).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием лицензионного программного обеспечения Microsoft Office Excel и Statistika 10. На основании t-критерия Стьюдента различия между параметрами считали статистически значимыми с вероятностью ошибки менее 5% (p < 0,05). На основании коэффициента корреляции Пирсона (r) проводили количественную оценку связей морфометрических показателей аденогипофиза. Показателям тесноты взаимосвязи давали качественную оценку по шкале Чеддока (Княжев И.С. и соавт., 2021).

Результаты собственных исследований и их обсуждение.

Морфологическое строение аденогипофиза крыс контрольной группы соответствует представленным данным в литературе (Каширина Н.К., Рогозина О.В., 2010; Масалов В.Н. и соавт., 2011; Ковешников В.Г., Фомина К.А., 2013; Пикалюк В.С., Бессалова Е.Ю., 2013; Волков В.П., 2014; Котарев В.И., 2014; Бобрышева И.В., 2018; Вакуленко И.П., 2022).

Динамика органомерических показателей гипофиза при ежедневном введении глюкокортикоидов зависит от вводимого препарата и количества введенных в организм доз. Наиболее весомыми были изменения в отношении абсолютной массы, толщины и объема гипофиза.

Абсолютная масса гипофиза прямо пропорционально взаимосвязана с массой тела крыс ($r_{xy}=0,96$), с массой головного мозга ($r_{xy}=0,77$) и гипофизарно-мозговым индексом ($r_{xy}=0,86$). После воздействия гидрокортизона статистически значимые сдвиги установлены на 30 и 90 сутки наблюдений, когда абсолютная масса отличается от контроля в сторону уменьшения на 12,90% и 14,18%. После дексаметазона данный показатель достоверно ниже контроля на 15, 30 и 90 сутки наблюдений – на 9,30%, 9,68% и 13,43%.

В сравнении с контролем толщина достоверно меньше на 15, 30 и 90 сутки наблюдений – на 8,70%, 10,56% и 11,39% при постоянном введении нативного препарата и на 13,04%, 12,68% и 8,86% при аналогичном введении синтетического аналога.

Объем гипофиза крыс, получавших гидрокортизон, на 7, 15, 30 и 90 сутки наблюдений достоверно ниже контрольных значений на 15,40%, 15,20%, 16,06% и 17,15%. Объем гипофиза у крыс, получавших дексаметазон, статистически значимо ниже такового у интактных животных на 30 и 90 сутки наблюдений – на 16,53% и 13,74%.

Полученные результаты сопоставимы с эффектами хронической алкогольной интоксикации (Семенов С.Н. и соавт., 2010), интоксикации организма эфирными маслами (Ковешников В.Г., Фомина К.А., 2013), опиатной наркомании (Гасанов А.Б., 2009), воздействием свинца (Большакова О.В., 2016). Анализ динамики органомерических параметров показал большую реактивность структурных преобразований гипофиза вследствие применения дексаметазона, а большую выраженность изменений при введении гидрокортизона. Это можно связать с особенностью фторированных препаратов к более медленному метаболизму в организме, что влечет за собой увеличение продолжительности действия лекарств (Козлов С.Н. и соавт., 2014). Также глюкокортикоидная активность полусинтетических медикаментов выше, чем кортизона и гидрокортизона, что объясняется меньшим, по сравнению с природными глюкокортикоидами, связывающим с белком (Gruver-Yates

A.L. et al., 2014). Тот факт, что максимум изменений установлен на 90 сутки говорит о том, что с увеличением накопления в организме препаратов снижается чувствительность гипоталамуса к угнетающему действию кортикостероидов в результате нарушения механизма обратной связи (Foley P., 2010; Madsen K.S., 2012; Gore A. et al., 2015).

При прекращении введения глюкокортикоидов через месяц ежедневного применения, на 90 сутки наблюдения отличия не достигают границ доверительного интервала по большинству органомерических показателей. Восстановление параметров может свидетельствовать в пользу высокой способности исследуемого органа к репарации.

На светопрозрачном уровне организации аденогипофиза крыс, подвергавшихся воздействию глюкокортикоидов, сохраняется типичное морфологическое строение. Однако, глюкокортикоиды приводят к статистически значимому сдвигу клеточных популяций в аденогипофизе, а именно, снижению процентного содержания хромофобных клеток и повышению хромофильных, что влечет за собой появление отрицательных взаимосвязей между количеством хромофобов с количеством ацидофилов ($r_{xy}=-0,88$ ($p<0,05$)) и с количеством базофилов ($r_{xy}=-0,71$ ($p<0,05$)).

Большакова О.В. (2016) также указывает на увеличение количества базофилов на 15,57% по сравнению с возрастным контролем в условиях интоксикации организма ацетатом свинца. По результатам исследования Бобрышевой И.В. (2018) под воздействием циклофосфана также снижается содержание хромофобных клеток, а численность хромофильных клеток возрастает за счет увеличения количества как ацидофильных, так и базофильных эндокриноцитов. Автор предполагает, что подобные изменения соотношения эндокринных клеток аденогипофиза могут быть связаны как с активацией продукции гормонов и накоплением секреторных гранул в цитоплазме эндокринных клеток, так и с нарушением выведения гормонов в результате дистрофических процессов в эндокриноцитах и клетках стенок капилляров в ответ на действие цитостатика.

Под воздействием глюкокортикоидов происходит увеличение площадей хромофобов и сопряженное с ним уменьшение площадей их ядер и значительное снижение ЯЦИ. А также уменьшение площадей хромофильных клеток и их ядер на фоне стабильного ЯЦИ, более выраженное при введении дексаметазона. Наши результаты косвенно подтверждают результаты Заречной Н.Н. (2018), по данным которой при недостаточности гормонов коры надпочечников, напротив, увеличивается процентное содержание хромофобов и базофилов, а уменьшается доля ацидофилов.

После отмены препаратов через месяц применения к 90 дню наблюдения после завершения введения природного глюкокортикоида большинство морфометрических параметров приближается к контрольным значениям, а после прекращения введения его синтетического аналога остаются сниженными: площадь ядер хромофилов (на 5,28%), площадь ацидофилов (на 8,43%), площадь базофилов (на 10,23%) и площадь их ядер (на 8,30%).

Таким образом, можно предположить, что под воздействием дексаметазона уменьшается способность к репарации аденогипофиза, нарушается как гипоталамо-гипофизарная взаимосвязь, так и связи между гипофизом и периферическими эндокринными железами, а соответственно снижается скорость восстановления резервов организма.

Субмикроскопические признаки снижения функциональной активности эндокриноцитов заключались в том, что в большинстве клеток определяется просветление цитоплазмы вследствие незначительного количества органелл и секреторных гранул. На 30 сутки установлены максимально выраженные прогрессивные дистрофические изменения в ядерных и цитоплазматических структурах эндокриноцитов, сопровождающиеся снижением продукции гормонов и угнетением внутриклеточной регенерации (уменьшение элементов гранулярной эндоплазматической сети и митохондрий, незначительное содержание секреторных гранул). В тиротропах и кортикотропах площадь митохондрий статистически значимо была снижена на 14,34% и 11,23% после воздействия гидрокортизона и на 12,56% и 10,32% – после дексаметазона. Площадь митохондрий в гонадотропах, напротив, максимально превышала контроль на 25,34% и 13,46%, соответственно. Площадь секреторных гранул была снижена во всех типах аденоцитов, наиболее интенсивно в тиротропах и гонадотропах клетках, а именно, на 13,48% и 19,28% после воздействия природного глюкокортикоида и на 10,21% и 11,23% – после синтетического аналога. Установленные изменения в аденоцитах сопоставимы с токсическим влиянием на организм эпихлоргидрина (Фомина К.А., 2013).

Выявленные морфофункциональные преобразования, а также изменения процентного содержания различных типов эндокриноцитов аденогипофиза могут быть связаны с тем, что кортикотропные, тиротропные и гонадотропные эндокриноциты являются важными звеньями стресс-реализующей системы и играют существенную роль в обеспечении адаптации организма в ответ на воздействие экстремальных факторов внешней среды (Кубасов Р.В., Барачевский Ю.Е., Лупачев В.В., 2014).

Динамика изменений как весовых, так и линейных параметров гипофиза после введения золедроната была положительная, хотя разница с контролем в большинство сроков наблюдений не достигала статистической значимости. Максимальные сдвиги были установлены на 30 сутки наблюдения. Наиболее весомым было увеличение абсолютной массы гипофиза на 16,13%, относительной массы – на 12,81%, ГМИ – на 9,81%, ширины – на 7,28%, объема – на 13,03 %.

Что интересно, в группах реадaptации ширина и толщина гипофиза к 90 дню статистически значимо была выше контрольных значений на 11,59% и 12,66%, что привело к увеличению его объема на 22,20%.

На светооптическом уровне организации аденогипофиз крыс, которым вводили золедронат, сохранял типичное морфологическое строение. Процентное содержание хромофилов тесно взаимосвязано с количеством ацидофилов ($r_{xy} = -0,85$), и базофилов ($r_{xy} = -0,84$). Под воздействием золедроната происходит статистически значимое снижение численности, а также площади хромофилов и их ядер, и повышение обоих видов хромофилов с сопряженным увеличением их площади и площади их ядер. Сдвиг ядерно-цитоплазматического индекса в сторону увеличения установлен только в хромофобных аденоцитах (на 19,08%), в хромофильных ЯЦИ остается стабильным.

При электронномикроскопическом исследовании аденогипофиза после воздействия золедроната в большом количестве обнаруживались соматотропы и гонадотропы с высокой структурной организацией клеточной триады (ядра, ядрышка, цитоплазма). Секреторные гранулы находились на различных стадиях дифференцировки, отмечалась активная их секреция в сосудистое русло. Тиротропы были единичны и по ультраструктуре органелл, а также по количеству секреторных гранул в их цитоплазме не отличались от таковых у интактных животных. Наибольшей степени развития под влиянием золедроната достигали кортикотропы аденогипофиза. Они отличались от других клеток очень большими размерами. Крупные ядра были овальной формы и вытянуты, в них преобладал хроматин. Митохондрии развитые, полиморфные, чаще, палочковидной либо овальной формы, с выраженными кристами, ориентированными перпендикулярно продольной оси органеллы. Их площадь превышает контроль на 6,18%. Секреторные гранулы находятся в различном функциональном состоянии, преобладают «haloed granules», сосредоточены вдоль плазмолеммы. Их площадь превышает контроль на 3,34%. Кортикотропы, как основные биологические структуры системы адаптации, очень чувствительны к действию различных экзогенных факторов (Большакова О.В., 2016).

Внутрибрюшинное введение крысам золедроната натрия на фоне ежедневного внутримышечного введения гидрокортизона ацетата оказывает статистически значимое увеличение органомерических показателей гипофиза уже после первой дозы препарата (7 сутки наблюдения). Корректирующий эффект сохраняется на протяжении всего эксперимента. Установлено статистически значимое увеличение абсолютной массы, относительной массы гипофиза, гипофизарно-мозгового индекса, длины и объема органа. На 30 сутки наблюдения установлены максимально выраженные связи. Чем больше масса тела, тем больше масса мозга, но меньше абсолютная и относительная масса гипофиза и гипофизарно-мозговой индекса. Между ГМИ и относительной массой корреляционная связь возникает впервые ($r_{xy}=0,89$).

Сдвиги морфофункционального состояния различных популяций эндокриноцитов аденогипофиза происходят как вследствие изменения строения отдельных клеточных элементов, так и за счет изменения численности различных их видов (Бобрышева И.В., 2018).

На микроскопическом уровне организации аденогипофиза установлено снижение численности, а также площадей хромофобов и площадей их ядер, и повышение обонх видов хромофилов с сопряженным увеличением их площадей и площадей их ядер. Количество хромофобов связано с количеством ацидофилов ($r_{xy}=0,96$). ЯЦИ АцФ зависит от количества и площади ядер ацидофилов ($0,73=r_{xy}=0,72$). ЯЦИ БзФ зависит от объема и плотности гипофиза, а также от площади базофилов ($-0,74=r_{xy}=-0,88$). ЯЦИ ХмФ зависит от площади хромофобов и площади их ядер ($-0,95=r_{xy}=-0,82$).

При многократных физических нагрузках в дистальной части аденогипофиза также выявляется увеличение численности хромофильных аденоцитов наряду с признаками их дегрануляции (Кольцова Н.В., Самарин М.Ю., 2015).

Ультраструктурные изменения эндокриноцитов свидетельствовали о высокой скорости внутриклеточной регенерации и усилении функциональной активности органелл. Было установлено увеличение размеров эндоплазматической сети, комплекса Гольджи, свободных и связанных рибосом, митохондрий, а также секреторных гранул. На 30 сутки наблюдения площадь, занимаемая митохондриями, в цитоплазме кортикотропоцитов статистически значимо превышала контроль на 5,34%, а площадь секреторных гранул на 6,66 %, чего не наблюдалось в группах крыс, не получавших корректор на фоне ежедневного применения гидрокортизона. Данные показатели в соматотропоцитах, тиротропоцитах и гонадотропоцитах приближались к контрольным значениям и достоверных сдвигов зафиксировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе решена актуальная научная задача – установлены морфофункциональные особенности строения гипофиза крыс на органном, тканевом, клеточном и субклеточном уровнях организации при воздействии на их организм повышенного содержания глюкокортикоидов (нативного препарата гормонов пучковой зоны коры надпочечников – гидрокортизона и его синтетического аналога – дексаметазона), при применении золедроната (препарата золедроновой кислоты из третьего класса бисфосфонатов) и при комбинированном влиянии гидрокортизона и золедроната. Результаты исследования позволили сформулировать следующие выводы:

1. Характер и направленность выявленных изменений в морфологическом ответе гипофиза зависят от длительности воздействия гидрокортизона, дексаметазона и золедроната. Анализ динамики морфометрических параметров показал большую реактивность структурных преобразований аденогипофиза вследствие применения дексаметазона, а большую выраженность изменений при введении гидрокортизона. По окончании периода реадaptации восстановление морфофункционального состояния гипофиза реализуется эффективнее после введения гидрокортизона.

2. При введении глюкокортикоидов на протяжении всего эксперимента в аденогипофизе были выявлены морфологические признаки, свидетельствующие о снижении его функциональной активности. Глюкокортикоиды тормозят ростовые процессы и приводят к уменьшению органомерических показателей гипофиза. Максимум изменений зафиксирован на 30 и 90 сутки наблюдения и при воздействии гидрокортизона. Наиболее весомыми являются отличия по абсолютной массе гипофиза (-14,18% и -13,43%), толщине (-11,39% и -8,86%) и объему органа (-17,16 % и -13,74%). Глюкокортикоиды приводят к сдвигу клеточных популяций в аденогипофизе. Установлены сильные обратные связи между хромофобами и ацидофилами ($r_{xy}=-0,88$) и хромофобами и базофилами ($r_{xy}=-0,71$). Более выраженные изменения в клетках зафиксированы после введения гидрокортизона, а в их ядрах – после дексаметазона. Происходит увеличение площади хромофобов (до 12,59%), уменьшение площади их ядер (до 11,90%) и ядерно-цитоплазматического индекса (до 18,36%); уменьшение площади ацидофилов (до 16,12%), их ядер (до 19,00%), ЯЦИ (до 11,03%); уменьшение площади базофилов (до 12,58%) и их ядер (до 14,40%) на фоне стабильного ядерно-цитоплазматического индекса.

3. При электронномикроскопическом исследовании под воздействием глюкокортикоидов обнаружены выраженные прогрессивные дистрофические изменения в ядерных и цитоплазматических структурах эндокриноцитов, максимально выраженные на 30 сутки наблюдения. В тиротропоцитах и кортикотропоцитах площадь митохондрий снижена на 14,34% и 11,23% после воздействия гидрокортизона и на 12,56% и 10,32% — после дексаметазона. Площадь митохондрий в гонадотропоцитах, напротив, максимально превышает контроль на 25,34% и 13,46%, соответственно. Площадь секреторных гранул снижена во всех типах аденоцитов, наиболее интенсивно в тиротропных и гонадотропных клетках, а именно, на 13,48% и 19,28% после воздействия природного глюкокортикоида и на 10,21% и 11,23% — после синтетического аналога.

4. Применение золедроната приводит к выраженным структурным изменениям со стороны гипофиза, сопровождающимся признаками повышения его функциональной активности. Органометрические показатели гипофиза выше контрольных значений максимально на 30 сутки наблюдения: абсолютная масса — на 16,13%, относительная масса — на 12,81%, гипофизарно-мозговой индекс — на 9,81%, ширина — на 7,28%, объем — на 13,03%. На микроскопическом уровне организации установлено, что под воздействием золедроната происходит статистически значимое снижение общей численности, а также площадей хромофобов и площадей их ядер, и повышение обоих видов хромофилов с сопряженным увеличением их площадей и площадей их ядер. Сдвиг ядерно-цитоплазматического индекса в сторону увеличения установлен только в хромофобных аденоцитах (на 19,08%).

5. При электронномикроскопическом исследовании аденогипофиза после воздействия золедроната обнаружены в большом количестве соматотропоциты и гонадотропоциты с высокой структурной организацией клеточной триады (ядра, ядрышка, цитоплазма). Секреторные гранулы находятся на различных стадиях дифференцировки, отмечается активная их секреция в соуединное русло. Тиротропоциты единичны и по ультраструктуре оргanelл, а также по количеству секреторных гранул в их цитоплазме, не отличаются от таковых у интактных крыс. Наибольшей степени развития под влиянием золедроната достигают кортикотропоциты. Площадь митохондрий в их цитоплазме превышает контроль на 6,18%, а секреторных гранул на 3,34%.

6. В результате органомерического, микроскопического и ультрамикроскопического исследований установлено, что комбинированное воздействие гидрокортизона и золедроната приводит к менее выраженным морфофункциональным перестройкам со стороны

аденогипофиза крыс по сравнению с изолированным влиянием гидрокортизона. На 30 сутки наблюдения между гипофизарно-мозговым индексом и относительной массой гипофиза впервые возникает сильная корреляционная связь ($r_{xy}=0,89$). Количество хромофобов связано с количеством ацидофилов ($r_{xy}=0,96$). Ядерно-цитоплазматический индекс ацидофилов зависит от количества и площади их ядер ($0,73=r_{xy}=0,72$), ЯЦИ базофилов — от объема, плотности гипофиза, площади базофильных аденоцитов ($-0,74=r_{xy}=-0,88$), ЯЦИ хромофобов — от их площади и площади их ядер ($-0,95=r_{xy}=-0,82$). Ультраструктура эндокриноцитов аденогипофиза свидетельствует о высокой метаболической и функциональной активности их структурных компонентов. Удельная площадь, занимаемая митохондриями, в цитоплазме кортикотропоцитов превышает контроль на 5,34%, а площадь секреторных гранул на 6,66%, чего не наблюдалось в группах крыс, не получавших корректор.

7. В реадaptационный период наблюдается частичное восстановление структуры гипофиза. После отмены гидрокортизона через месяц применения к 90 дню наблюдения большинство морфометрических параметров приближается к контрольным значениям, а после прекращения введения его синтетического аналога по окончании периода реадaptации остаются сниженными: площадь ядер хромофобов (на 5,28%), площадь ацидофилов (на 8,43%), площадь базофилов (на 10,23%) и площадь их ядер (на 8,30%). После прекращения введения золедроната в группах реадaptации усиливается прирост некоторых параметров, в результате чего ширина, толщина и объем гипофиза к 90 дню становятся выше контрольных значений на 11,59%, 12,66% и 22,20%. После прекращения комбинированного введения гидрокортизона и золедроната через два месяца реадaptации не восстанавливаются количество и площадь ацидофильных аденоцитов, а также площадь их ядер.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Экспериментальная модель влияния глюкокортикоидов, бисфосфонатов и их комбинации на лабораторных животных может быть использована при проведении дальнейших научных исследований.

2. Установленные в эксперименте структурные преобразования аденогипофиза белых крыс, возникающие при применении глюкокортикоидов, позволяют предположить подобные изменения со стороны эндокринного статуса у человека, что необходимо учитывать при гормональной терапии.

3. Установлено, что применение золедроната приводит к выраженным структурным изменениям со стороны гипофиза,

сопровождающимся признаками повышения его функциональной активности. Это расширяет возможности применения бисфосфонатов для лечения и профилактики возможных эндокринных нарушений.

4. При воздействии на организм повышенного содержания гидрокортизона показана эффективность применения золедроната в качестве корректора возникающих структурных изменений со стороны гипофиза на всех уровнях его организации, что диктует необходимость дальнейшего изучения влияния данной комбинации препаратов в научной работе морфологов и клиницистов различных специальностей.

Основные научные публикации по теме диссертационного исследования

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при МОН ЛНР для публикации основных результатов диссертационных исследований

1. Фомина, К.А. Влияние глюкокортикоидов на эндокринную регуляцию / К.А. Фомина, А.А. Ромашко // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2019. – Том 17, № 3. – С. 75-77.

2. Фомина, К.А. Сравнительная характеристика структурных преобразований гипофиза крыс при воздействии на их организм гидрокортизона и дексаметазона / К.А. Фомина, А.А. Ромашко // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2020. – Том 18, № 2. – С. 76-80.

3. Ромашко, А.А. Органометрические показатели гипофиза крыс при комбинированном воздействии гидрокортизона и золедроната / А.А. Ромашко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2020. – Вып. 3 (159). – С. 29-34.

4. Фомина, К.А. Эффекты влияния бисфосфоната ZOMETA на ультраструктуру эндокринных желез / К.А. Фомина, А.А. Ромашко, К.В. Стадник // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2020. – Том 18, № 4. – С. 67-72.

5. Ромашко, А.А. Сравнительная гистологическая характеристика аденогипофиза крыс при воздействии на их организм гидрокортизона и дексаметазона / А.А. Ромашко // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2021. – Том 19, № 2. – С. 53-59.

Статьи в журналах, сборниках научных трудов и материалов конференций

6. Фомина, К.А. Структурные преобразования гипофизарно-надпочечниковой системы под влиянием бисфосфоната ZOMETA / К.А. Фомина, А.А. Ромашко, К.В. Стадник // Материалы II Международной

научно-практической конференции «Бородинские чтения», посвященной 85-летию НГМУ. – Новосибирск, 12 декабря 2020 г. – Том 2. – С. 222-230.

7. Ромашко, А.А. Динамика массы тела белых крыс при воздействии на организм глюкокортикоидов и их ингибитора в эксперименте / А.А. Ромашко, К.В. Стадник // Медицинская антропология: вопросы здоровья и адаптации в новых условиях: материалы межрегиональной заочной научно-практической конференции. – Киров, 1 июня 2021. – С. 58-61.

8. Фомина, К.А. Макро-микроскопическая характеристика гипофиза intactных крыс и при воздействии глюкокортикоидов / К.А. Фомина, А.А. Ромашко // Актуальные вопросы спортивной, возрастной и экспериментальной морфологии: материалы VI Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения Заслуженного врача России, д. мед. н., проф. В.Г. Петрухина. – Малаховка, 21-22 октября 2021. – С. 401-405.

9. Ромашко, А.А. Гистологическая характеристика аденогипофиза крыс при воздействии бисфосфоната золедроната / А.А. Ромашко // Актуальные вопросы биологии и медицины: материалы Открытой студенческой научной конференции. – Луганск, 7 апреля 2022. – С. 119-124.

Доклады на научных конференциях

10. Фомина, К.А. Реакция эндокринной системы на длительное введение глюкокортикоидов / К.А. Фомина, А.А. Ромашко, К.В. Стадник // Актуальные вопросы анатомии: материалы международной научно-практической конференции, посвященной 125-летию со дня рождения проф. В.И. Ошадерова. – Витебск, 27 февраля 2020. – С. 179-182.

11. Ромашко, А.А. Морфофункциональная характеристика гипофиза при воздействии на организм золедроната / А.А. Ромашко // Актуальные проблемы современной медицины: материалы 74-й Международной научно-практической конференции студентов-медиков и молодых учёных, посвященной 90-летию СГМИ. – Самарканд, 15 мая 2020. – С. 434-435.

12. Ромашко, А.А. Ультраструктура кортикотропных клеток аденогипофиза крыс при комбинированном воздействии на их организм гидрокортизона и золедроната / А.А. Ромашко // Материалы XIII Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2022». – Новосибирск, 14 апреля 2022. – Том 1. – С. 421-423.

АННОТАЦИЯ

Ромашко А.А. Структурные преобразования аденогипофиза белых крыс при воздействии глюкокортикоидов и их ингибитора в эксперименте. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.01 – Анатомия человека (медицинские науки). – ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ». – Луганск, 2022.

Диссертация посвящена изучению особенностей строения аденогипофиза крыс на органном, тканевом, клеточном и субклеточном уровнях организации при воздействии на организм повышенного содержания глюкокортикоидов (гидрокортизона и дексаметазона), при применении золедроната (препарата золедроновой кислоты из третьего класса бисфосфонатов) и при комбинированном влиянии гидрокортизона и золедроната. Были использованы анатомические, гистологические, морфометрические, вариационно-статистические методы исследования и метод трансмиссионной электронной микроскопии. При введении животным глюкокортикоидов выявлены морфологические признаки снижения функциональной активности аденогипофиза. Введение золедроната уменьшает негативное влияние глюкокортикоидов на структуру аденогипофиза.

Ключевые слова: аденогипофиз, глюкокортикоиды, золедронат.

SUMMARY

Romashko A.A. Structural transformations of the adenohypophysis of white rats at the influence of glucocorticoids and their inhibitors in the experiment. – Manuscript.

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.03.01 – Human anatomy (medical sciences). – SAINT LUKA LSMU. – Lugansk, 2022.

The dissertation is devoted to the study of the features of the structure of the adenohypophysis of rats at the organ, tissue, cellular and subcellular levels of organization when exposed to their body with an increased content of glucocorticoids (hydrocortisone and dexamethasone), with the use of zoledronate (a drug of zoledronic acid from the third class of bisphosphonates) and with the combined effect of hydrocortisone and zoledronate. Anatomical, histological, morphometric, variational-statistical methods of research and the method of transmission electron microscopy were used. When glucocorticoids were administered to animals, morphological signs of a decrease in the functional activity of the adenohypophysis were revealed. Administration of zoledronate reduces the negative effect of glucocorticoids on the structure of the adenohypophysis.

Key words: adenohypophysis, glucocorticoids, zoledronate.

«Подписано в печать 14.12.2022 г.
Формат 60×84/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times.
Печать офсетная. Усл. печ. лист 1,0.
Тираж 100 экз. Зак. №.428.
Цена договорная.

Отпечатано в
типографии издательства «Шико»
на цифровом издательском комплексе Rank Xerox DocuTech 135.
91490, г. Луганск, пос. Тепличное, ул. Совхозная, д. 4а, кв. 6,
тел. 050-874-16-76.