

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

На правах рукописи

СТАДНИК КАРИНА ВИТАЛЬЕВНА



**СТРУКТУРНЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ
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 10.00 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. В настоящее время гормональная терапия особенно востребована. При COVID-19 дексаметазон применяют практически в каждой схеме лечения (ВОЗ, 2021). При этом большинство врачей не рассматривает риски такого применения и не прогнозируют возможные отдаленные последствия. В инструкции к препарату указано, что недостаточность коры надпочечных желез может развиться уже на 5-7-й день введения дексаметазона в суточных дозах или через 30-ть дней терапии малыми дозами. Даже после отмены короткого курса терапии высокими дозами функция коры надпочечников может восстановиться через неделю, а после длительного курса процесс нормализации может затянуться до 1-го года. При длительном применении глюкокортикоидов происходит угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что приводит к вторичной надпочечниковой недостаточности (Козлов С.Н., 2014).

При этом надпочечные железы (НПЖ) первыми реагируют на какие-либо экзогенные воздействия, обеспечивая неспецифические приспособительные изменения, направленные на минимизацию неблагоприятных влияний стресса (Griffin G.D., 2014; Beierwaltes W.H., 2017; Беляев Н.Г. 2017; Кашенко С.А., Семенчук С.Н., 2018; Белик И.А., 2018; Бирик Е.Ю., 2018; Гусакова Е.А., Городецкая И.В., 2020; Кретов А.А., 2021; Knight J., 2021).

В реакциях общего адаптационного синдрома они являются главным эндокринным органом (Мороз Г.А., Кутя С.А., 2018; Вакуленко И.П., 2019). Глюкокортикоиды со своей стороны, как активаторы стресса, могут повлечь за собой неоднозначную реакцию главного стресс-реализующего органа, что и обуславливает актуальность данного исследования.

При этом дисбаланс гормонов всегда приводит к нарушению состояния здоровья, поэтому любые плодотворные поиски эффективных корректоров возникающих при этом дисбалансе состояний имеют не только теоретическое, но и большое практическое значение (Фомина К.А., 2013).

В качестве ингибитора глюкокортикоидов нами был выбран современный препарат – бисфосфонат третьего поколения – ZOMETA (Reid D.M., 2009; Wei L.L., 2011; Ferreira G.Z., 2020).

Степень разработанности проблемы исследования. Освещенные в литературе сведения очень скудны, не систематизированы и получены в результате клинических наблюдений, поэтому требуют более детального изучения надпочечных желез, на всех уровнях их организации. Длительность применения глюкокортикоидов, причем

главным образом в качестве «спасателей» в интенсивной терапии и проведении реанимационных мероприятий, обуславливает необходимость системного изучения их влияния на морфогенез надпочечных желез в зависимости от группы препарата и длительности воздействия. В литературе уже освещены эффекты воздействия глюкокортикоидов и бисфосфоната ZOMETA на длинные трубчатые кости (Лузин В.И., Стякина Л.В., 2006-2011), нижнюю челюсть (Волошин В.Н., Андреева О.В., 2008-2011), селезенку (Ковешников В.Г., Стаценко Е.А., 2009-2019), желудок (Федченко С.Н., Кондаурова А.Ю., 2006-2010), пищеводную железу (Ковешников В.Г., Фомина К.А., 2007-2020). Результаты воздействия глюкокортикоидов и бисфосфонатов непосредственно на надпочечные железы до сих пор представлены не были.

Объект исследования: морфогенез надпочечных желез белых беспородных крыс ювенильного и репродуктивного возраста при воздействии экзогенных факторов.

Предмет исследования: макро-, микро- и ультрамикроскопическое строение надпочечных желез и уровень кортизола в моче белых крыс при воздействии на их организм гидрокортизона, дексаметазона и бисфосфоната ZOMETA.

Цель исследования: установить структурно-функциональные особенности надпочечных желез крыс на макро-, микро- и ультрамикроскопическом уровнях организации при воздействии на их организм повышенного содержания глюкокортикоидов и бисфосфоната ZOMETA в отдельности, а также при их комбинированном влиянии.

Задачи исследования:

1. Выявить на макро-, микро- и ультрамикроскопическом уровнях организации структурные особенности надпочечных желез с учетом их асимметрии, а также оценить показатели уровня кортизола в моче intactных крыс в возрастном периоде от 2,5 до 5,5 месяцев.
2. Исследовать структурно-функциональные изменения надпочечных желез на органном, тканевом, клеточном и субклеточном уровнях организации и уровень кортизола в моче крыс, подвергавшихся воздействию глюкокортикоидов, в динамике и с учетом их вида и продолжительности влияния.
3. Определить на всех уровнях организации структурные особенности надпочечных желез и уровень кортизола в моче крыс при воздействии на организм бисфосфоната ZOMETA.
4. Экспериментально обосновать применение бисфосфоната ZOMETA в качестве корректора негативного влияния глюкокортикоидов на морфогенез надпочечных желез.

5. Оценить морфофункциональное состояние надпочечных желез при отмене введения дексаметазона, гидрокортизона, бисфосфоната ZOMETA и их комбинации через месяц применения.

6. Проследить корреляционные взаимосвязи между органо- и гистоморфометрическими параметрами надпочечных желез и уровнем кортизола в моче крыс контрольных и экспериментальных групп.

Научная новизна исследования. Впервые на большом экспериментальном материале проведено комплексное изучение морфогенеза надпочечных желез крыс при воздействии на их организм повышенного содержания глюкокортикоидов. Установлено, что характер выявленных изменений зависит от вида и длительности воздействия препаратов. Впервые выявлены особенности строения надпочечных желез крыс на всех уровнях их организации при влиянии бисфосфоната ZOMETA. Доказана эффективность использования бисфосфоната ZOMETA в качестве корректора негативного влияния на надпочечные железы повышенного содержания гидрокортизона. Впервые рассчитан коэффициент асимметрии параметров при всех изучаемых видах воздействия. У intactных крыс в возрасте 2,5-3-х месяцев установлена структурная асимметрия: правосторонняя по объему, длине и толщине, и левосторонняя – по плотности, что может послужить критериями контроля в дальнейших научных исследованиях. Впервые описана динамика изменений ультрамикроскопической структуры адренокортикоцитов пучковой зоны при всех изучаемых видах воздействия. Прослежена взаимосвязь между морфометрическими параметрами надпочечных желез и уровнем кортизола на основании корреляционного анализа полученных данных.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Проведенное анатомо-экспериментальное исследование позволило выявить морфофункциональные изменения надпочечных желез при воздействии на организм повышенного содержания глюкокортикоидов разного вида и разной продолжительности введения. Полученные результаты значительно углубляют современные представления о влиянии глюкокортикоидов непосредственно на надпочечные железы и расширяют возможности применения препаратов нового поколения – бисфосфонатов, в частности ZOMETA. Показана эффективность применения бисфосфоната ZOMETA в качестве корректора изменений в надпочечных железах на всех уровнях их 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.

Методология и методы исследования. Методологическую основу диссертационной работы составил принцип системности, явившийся фундаментом для структурно-логической последовательности изучения НПЖ. Методология работы заключалась в аналитико-статистической обработке литературных данных по теме диссертационного исследования, постановке эксперимента, использовании методов научного познания. Были применены общие эмпирические методы (наблюдение, описание, измерение, сравнение), комплекс специальных морфологических методов (органомерия, световая микроскопия, гистоморфометрия, электронная микроскопия), иммуноферментный, математические и статистические методы, позволившие изучить строение надпочечных желез на разных уровнях их структурной организации.

Положения, выносимые на защиту:

1. Надпочечные железы intactных крыс обладают высокой структурно-функциональной активностью во все возрастные периоды. В ювенильном возрасте установлена правосторонняя асимметрия по объему, длине и толщине органа. В репродуктивном периоде оба надпочечника симметричны по органомерическим параметрам.

2. При воздействии глюкокортикоидов происходят изменения в надпочечных железах на органном, тканевом, клеточном и субклеточном уровнях организации, свидетельствующие о компенсаторно-приспособительной их гипертрофии в ранние сроки эксперимента (7 и 15 сутки) и истощении адаптивно-компенсаторных резервов в поздние сроки (30 и 90 сутки). В сравнительном аспекте более выраженные эффекты на микроструктуру надпочечных желез установлены после влияния дексаметазона в сравнении с гидрокортизоном.

3. Бисфосфонат ZOMETA приводит к выраженным структурно-функциональным изменениям надпочечных желез, свидетельствующим о повышении их функциональной активности, достигающей максимума на 30-е сутки наблюдения.

4. Морфофункциональное состояние надпочечных желез крыс, подвергавшихся комбинированному воздействию на организм гидрокортизона и бисфосфоната ZOMETA, указывает на эффективность применения последнего в качестве корректора выявленных изменений на всех уровнях организации надпочечных желез. Максимум отличий зафиксирован на 30-е сутки наблюдения.

5. Уменьшение выраженности структурных изменений в надпочечных железах крыс, выведенных из эксперимента через 60 дней после прекращения воздействия препаратов, свидетельствует в пользу их обратимости. В сравнительном аспекте процессы регенерации выше после влияния гидрокортизона в сравнении с дексаметазоном.

6. Между исследуемыми морфологическими параметрами выявлены сильные прямые и отрицательные корреляционные связи, зависящие от вида и длительности воздействия препаратов. Введение гидрокортизона, бисфосфоната ZOMETA и их комбинации сопровождается изменением направленности, а также появлением новых взаимосвязей, что указывает на активную реакцию со стороны НПЖ и организма в целом.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов работы, правомочность основных положений и выводов обоснованы: полнотой и широтой литературно-библиографической справки; четкой постановкой цели и выполнением поставленных задач; достаточным количеством наблюдений; проведением исследований на современном оборудовании; использованием современных методов и методик исследования (анатомических, гистологических, морфометрических, электронно-микроскопических, лабораторных); использованием адекватных методов статистической обработки результатов с применением высокотехнологичных программных средств; глубоким и аргументированным анализом полученных данных.

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 ученых, 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 «АВИЦЕННА-2022», посвященной 95-летию со дня рождения член-корр. РАМН, 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; 6 работ опубликованы самостоятельно.

Структура диссертации. Диссертационная работа изложена на русском языке на 174 страницах текста компьютерного набора и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, корреляционный анализ, обсуждение полученных результатов, заключение, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы и 2 приложения. Диссертация проиллюстрирована 36 рисунками, а также содержит 25 таблиц (из которых 19 вынесены в приложения). Список литературы содержит 160 источников, из которых 60 – латиницей, 100 – кириллицей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Экспериментальное исследование проведено на 144 белых лабораторных крысах-самцах, полученных из вивария ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» в возрасте 2,5 месяцев с исходной массой 130-150 г. Содержание и манипуляции над животными выполнялись в соответствии с правилами Европейской конвенции защиты позвоночных животных и правилами, установленной Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза. Схема эксперимента одобрена на заседании комиссии по вопросам биотики ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» (протокол № 4 от 10.06.2022).

В зависимости от вида и длительности воздействия животные были подразделены на 5 групп, по 6 особей в каждой. Первую группу (виварный контроль (К)) составили интактные крысы. Крысы второй группы (Г) подвергались воздействию гидрокортизона ацетата в виде стандартной ампулярной 2,5% суспензии (серия №1720403 производства ВАР «Фармак», г. Киев, регистрационный номер Р № UA/3288/01/01). Препарат вводился внутримышечно в дозе 21 мг/кг массы тела ежедневно разными курсами: в течение 7, 15, 30 и 90 дней. Животные отдельной группы получали инъекции гидрокортизона в течение первых 30 дней, а затем до 90 дня исследования находились в стандартных условиях вивария. Животные третьей группы (Д) получали ампулярный 0,4% раствор дексаметазона гемисукцината

(производства KRKA:VO2323D, Словения), который вводился внутримышечно в дозе 1,07 мг/кг массы тела в режиме, аналогичном введению гидрокортизона. Животные четвертой группы (Z) получали бисфосфонат третьего поколения – ZOMETA (производства Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, регистрационный номер в Украине P.06.01/03.164, серийный номер 993 931.4-983/20 es), в дозе 0,362 мг/кг массы тела внутривенно 1 раз в 30 дней.

Для того чтобы учесть видовые различия в скорости метаболизма человека и крысы, ZOMETA дозировалась по константе биологической активности (Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С., 1979):

$Доза\ крысы = r \times средняя\ терапевтическая\ доза\ человека / R,$

где $r = 3,62$ – коэффициент видовой резистентности крысы;

$R = 0,57$ – коэффициент видовой резистентности для человека.

Инъекции производились на 1-е, 30-е, и 60-е сутки исследования. Крысам пятой группы (Г+Z) вводили совместно два препарата – гидрокортизон и бисфосфонат ZOMETA в аналогичных дозах и согласно вышесказанной схеме введения.

Забой животных проводили в одно и то же время суток. Непосредственно после эфирного наркоза крыс взвешивали на технических весах ВЛР-200 с точностью до 0,01 г, фиксировали массу тела в протоколе забора материала, и декапировали. Вскрывали брюшную полость, препарировали и извлекали надпочечные железы.

Органометрический анализ надпочечных желез включал в себя: определение абсолютной массы (мг); относительной массы (%); длины, ширины и толщины (мм); объема (мм³); плотности (мг/мм³). Взвешивание НПЖ проводили на торсионных весах ВТ-500 с точностью до 0,01 мг. Относительную массу вычисляли, как процентное соотношение абсолютной массы к массе тела крысы. Линейные размеры определяли с помощью штангенциркуля ШЦЦ-1-150-0,01 с точностью до 0,05 мм: длину – от латерального края до медиального, ширину – от почечной поверхности до верхушки, толщину – от передней до задней поверхности.

Объем (V, мм³) вычисляли по формуле эллипсоида:

$$V = \pi ABC / 6,$$

где A, B, C – линейные размеры (мм).

Так как при одинаковой массе органы могут различаться в объеме за счет разной плотности, вычисляли удельный вес (плотность) НПЖ, как соотношение абсолютной массы к объему (Бессалова Е.Ю., 2012).

Учитывая, что для НПЖ характерна структурная асимметрия (Алябьев Ф.В., 2004), рассчитывали коэффициент асимметрии (Ka) для массы, длины, ширины, толщины, объема и плотности, по формуле:

$$Ka = ((D_d - D_s) / (D_d + D_s)) \times 100,$$

где D_d – величина параметра правого, D_c – величина параметра левого надпочечника.

При доминировании параметра правого надпочечника Ка положительный, при доминировании левого – Ка отрицательный.

НПЖ фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После фиксации материал промывали в проточной воде и подвергали стандартной гистологической проводке. Окрашивали препараты гематоксилином и эозином. Исследовали и фотографировали на цифровом морфометрическом комплексе, в состав которого входят: бинокулярный микроскоп Olympus BX-41, цифровой фотоаппарат Olympus C5050Z с пятимегапиксельной матрицей и персональный компьютер на базе процессора AthlonXP 2200+ МГц.

Анализ цифровых данных проводили с помощью компьютерной программы для морфометрических исследований «Morpholog» (Овчаренко В.В., Маврич В.В., 2004). Определяли площадь коркового и мозгового вещества (мм^2); корково-мозговой индекс (КМИ); ширину клубочковой, пучковой и сетчатой зон (мм); их соотношение; измеряли площадь ядер адренокортикоцитов на 1000 мм^2 во всех зонах (мм^2); подсчитывали количество ядер адренокортикоцитов на 1000 мм^2 всех зон.

Корково-мозговой индекс вычисляли, как отношение площади коркового вещества к площади мозгового вещества (Фомина К.А., 2013). Соотношение зон определяли, вычисляя отношение каждой зоны к общей ширине коркового вещества (Семенчук С.Н., 2018).

Электронномикроскопическое исследование проводили в лаборатории электронной микроскопии Харьковского НИИ радиологии им. С.П. Григорьева (зав. лаб. – ст. науч. сотр. О.П. Лукашова). Кусочки НПЖ размером 1 мм^3 сначала фиксировали в 2,5% растворе глотарового 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 мм и окрашивали метиленовым синим. Препараты просматривали под электронным микроскопом ЭМ-125 при ускоряющем напряжении 75 кВ.

Пробы суточной мочи получали при помощи индивидуальных приспособлений для суточного сбора мочи (Склянина Л.В., 2007). Определяли уровень содержания кортизола в Луганской диагностической лаборатории (зав. лаб. – д. мед.н., проф. П.К. Бойченко) методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном фотометре «Эфос 9305» (производство Россия).

Количественные результаты обрабатывали с использованием пакета статистических программ для Microsoft Office Excel. Для каждого параметра определяли среднее арифметическое значение (M), среднее квадратическое отклонение (si), ошибку среднего арифметического (m), разницу средних арифметических ($M_c - M_d$), процентное отклонение от контроля (%) и значимость отклонений (t). На основании t -критерия Стьюдента определяли границы доверительного интервала. Различия между параметрами при t выше 2,23 считали статистически значимыми для 95% доверительного уровня с вероятностью ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Для выявления взаимозависимости параметров применили корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Браво-Пирсона (r) (Княжев И.С. и соавт., 2021).

Результаты собственных исследований и их обсуждение. Для органов эндокринной системы характерна структурная асимметрия (Алябьев Ф.В., 2005; Бессалова Е.Ю., 2012; Кретов А.А., 2020). Рост весовых параметров НПЖ происходит у крыс в возрастном периоде от 3 до 22 месяцев, а линейных – от 3 до 7 месяцев (Фомина К.А., 2013).

По результатам нашего исследования относительная масса НПЖ уменьшается по мере взросления крыс, а именно, от $13,92 \pm 0,71\% \times 10^{-3}$ (7-е сутки) до $8,70 \pm 0,16\% \times 10^{-3}$ (90-е сутки). У крыс в возрасте 2–3 месяцев между массой тела и абсолютной и относительной массами НПЖ установлены сильные корреляционные связи ($-0,83 = r_{xy} = -0,97$). Объем и удельный вес НПЖ зависят от линейных размеров органа и взаимосвязаны между собой ($r_{xy} = -0,90$). Характерна правосторонняя асимметрия по объему, длине и толщине. Максимальный коэффициент асимметрии зафиксирован на 7-е сутки наблюдения и составил по объему $20,89 \pm 3,09\%$, по длине $9,31 \pm 0,87\%$, по толщине $9,15 \pm 1,80\%$. По мере взросления крыс природ показателей становится равномерным. У крыс в возрасте 5–6 месяцев обе НПЖ равнозначны по анатомическим параметрам.

На тканевом, клеточном и субклеточном уровнях организации НПЖ intactных крыс имеют типичное морфологическое строение, а морфометрические параметры увеличиваются пропорционально возрасту, достигая максимума к 90-м суткам наблюдения, когда соотношение между зонами коркового вещества составило $1,21:6,76:2,03$ и КМИ равен 2,01. По данным литературы корковое вещество у крыс достигает полного развития в возрасте 7 месяцев, когда соотношение ширины клубочковой, пучковой и сетчатой зон составляет 1:6:3 (Волков В.П., 2015).

Колебания уровня кортизола в моче intactных крыс соответствуют пределам физиологической нормы (Склянина Л.В., 2007). По нашим данным с течением времени наблюдения у контрольных животных

появляются сильные прямые связи между кортизолом и шириной НПЖ ($r_{xy}=0,78$) и шириной сетчатой зоны коркового вещества ($r_{xy}=0,81$).

Введение в организм животных глюкокортикоидов приводит к значительным структурным изменениям со стороны надпочечных желез. Абсолютная масса обеих НПЖ на протяжении первого месяца непрерывного введения гидрокортизона превышает контрольные данные. На 7-е, 15-е, 30-е сутки наблюдения отличия составили 11,49% ($p<0,05$), 12,97% ($p<0,05$), 6,35% ($p<0,05$) по массе правой и 9,64% ($p<0,05$), 10,83% ($p<0,05$), 13,31% ($p<0,05$) по массе левой НПЖ. На 90-е сутки наблюдения абсолютная масса правой НПЖ статистически значимо уменьшается на 9,01% ($p<0,05$), что приводит к появлению левосторонней асимметрии – Ка составил $-5,61\pm 1,55\%$ ($p<0,05$). Введение в организм крыс дексаметазона приводит к односторонним, но более выраженным изменениям. На 90-е сутки наблюдения после дексаметазона абсолютная масса правой НПЖ статистически значимо уменьшается на 19,62% ($p<0,05$), а масса левой остается повышенной на 8,02% ($p<0,05$). Ка составил $-12,69\pm 1,26\%$ ($p<0,05$). Даже в случае отмены препарата через месяц, к 90-му дню наблюдения левосторонняя асимметрия по массе (Ка = $-5,06\pm 1,94\%$ ($p<0,05$)) остается выраженной. Наши данные согласуются с результатами Долгополовой Т.В. и соавт. (2011), которые отмечают существенный рост асимметрии массы НПЖ (до $13,83\pm 0,11\%$) в условиях 30-дневной алкогольной интоксикации.

Для линейных параметров характерна правосторонняя асимметрия, усиливающаяся с течением времени наблюдения. Длина правой НПЖ под влиянием гидрокортизона максимально превышает контроль на 30-е сутки наблюдения – на 15,61% ($p<0,05$), когда она равна $4,57\pm 0,09$ мм, а длина левой – на 15-е сутки – на 11,22% ($p<0,05$), когда она равна $3,80\pm 0,08$ мм. Коэффициент асимметрии при этом составил $11,17\pm 1,59\%$ ($p<0,05$). Сравнив результаты в обеих экспериментальных группах между собой, мы установили, что в этот срок наблюдения длина правой НПЖ в группе (Г) максимально превышает таковую в группе (Д) – на 13,69% ($p<0,05$), а длина левой, напротив, максимально меньше – на 9,13% ($p<0,05$). Ширина правой НПЖ также в группе (Г) максимально больше таковой в группе (Д) на 30-е сутки наблюдения – на 18,38% ($p<0,05$). Толщина же более интенсивно изменяется под влиянием дексаметазона, причем правой в сторону увеличения, а левой – в сторону уменьшения, достигая максимума к 90-му дню наблюдения. В цифровом эквиваленте толщина правой НПЖ составила $4,80\pm 0,11$ мм, что больше таковой в контроле на 18,03% ($p<0,05$), а левой – $3,58\pm 0,07$ мм, что меньше таковой в контроле на 10,42% ($p<0,05$). В сравнении с толщиной правой НПЖ в группе крыс, получавших гидрокортизон, где данный показатель равен

$4,02\pm 0,07$ мм, разница между группами составила 16,32% ($p<0,05$). Учитывая, что толщина – главный параметр, влияющий на объем органа, применение гидрокортизона приводит к дезорганизации объема надпочечных желез и статистически значимому усилению правосторонней асимметрии. Объем правой НПЖ равнозначно больше контроля на 7-е и 15-е сутки наблюдения – на 27,61% ($p<0,05$) и 27,23% ($p<0,05$). Объем левой надпочечной железы в эти сроки соответственно меньше на 15,44% ($p<0,05$) и 15,18% ($p<0,05$). Максимально объем левой НПЖ ниже контроля на 90-е сутки наблюдения (на 25,96% ($p<0,05$)). Асимметрия составила на 7-е сутки $33,58\pm 2,84\%$ ($p<0,05$), на 15-е сутки $32,57\pm 2,34\%$ ($p<0,05$), на 30-е сутки $30,64\pm 4,15\%$ ($p<0,05$), на 90-е сутки $14,24\pm 1,65\%$ ($p<0,05$).

Увеличение органомерических параметров НПЖ может быть эквивалентом их функционального перенапряжения (Овчаренко В.В., 2004). Аналогичное действие обнаружено и при исследовании костной системы (Лузин В.И., Стелянина Л.В., 2007), после 60-дневной экстремальной хронической гипертермии (Бибик Е.Ю., 2018), после двухмесячного потребления этанола (Долгополова Т.В., 2011).

При изучении морфологической структуры НПЖ в начальные сроки эксперимента (7-е – 30-е сутки) обнаружены признаки активации коркового вещества в обеих экспериментальных группах. У крыс, получавших дексаметазон, обнаружены более интенсивные и ранние изменения. Это связано, видимо, с тем, что дексаметазон в меньшей степени связывается кортикостероид-связывающим глобулином, чем естественные гормоны (Волошин В.Н., 2011). Это проявляется в увеличении ширины пучковой зоны коркового вещества до 12,91% ($p<0,05$), количества адренокортикоцитов на 1000 мкм^2 до 6,17% ($p<0,05$), КМИ до 5,84% ($p<0,05$). Изменения КМИ находятся в обратной связи с объемом ($r_{xy}=-0,69$). В группе реадaptации данный показатель приближается к контролю. При сравнении обеих групп данный показатель в группе (Д) статистически значимо выше, чем в группе (Г) на 90-е сутки наблюдения на 7,05%. Выражено утолщение клубочковой и пучковой зон за счет усиления кровенаполнения. Учитывая общий принцип функционирования органов и систем макроорганизма, можно предположить, что интенсивное кровоснабжение, вероятно, вызвано компенсаторно-адаптивной реакцией сосудистого аппарата на увеличение потребности желез в питательных веществах и кислороде, которое связано с повышением их функциональной активности (Беляев Н.Г., 2017). Размеры сетчатой зоны коркового вещества и размеры мозгового вещества соответствуют таковым у интактных крыс. Ультраструктурные изменения согласуются с данными Мухаметова А.И. (2015) и отражают усиление стероидогенеза (уменьшение количества липидных капель и их объемного отношения к митохондриям, деструкция последних).

Применение глюкокортикоидов в течение трех месяцев приводит к срыву адаптационных возможностей, снижению защитных и репаративных механизмов организма. В сравнительном аспекте более значительные эффекты на микроструктуру НПКЖ установлены после влияния синтетического препарата дексаметазона. На 90-е сутки наблюдения достигают максимума связь между шириной пучковой и сетчатой зон коркового вещества ($r_{90}=0,97$). Рост гистоморфометрических параметров НПКЖ может свидетельствовать об их функциональном напряжении. Такой эффект был установлен Овчаренко В.В. при иммуносупрессии. При стрессе глюкокортикоиды проявляют защитное действие на звенья антистресс-системы организма, повышая энергетическое обеспечение клеток (Гусакова Е.А., 2020). В НПКЖ крыс, подвергавшихся длительному влиянию глюкокортикоидов, нарастают признаки снижения пролиферативной, синтетической и секреторной активности, дисциркуляторные и десквамативные явления. Аналогичные изменения происходят в адренокортикоцитах при длительном токсическом влиянии толуола (Белик И.А., 2018), в ответ на действие поликистозного процесса в яичниках (Смирнова С.Н., 2014), при хроническом гипертермическом воздействии (Алиева А.А., 2018). Можно полагать, что характер описанных изменений косвенно свидетельствует о предшествующей чрезмерной функциональной активности с последующим истощением, сопровождающимся деструкцией и некролизом клеток паренхимы НПКЖ (Бибик Е.Ю., 2018). Таким образом, глюкокортикоидная функция НПКЖ изменяется на всех уровнях – биосинтез, секреция гормонов, их транспорт, взаимодействие с рецепторами в органах-мишенях, биологическое действие, метаболизм и экскреция (Гунина Л., 2013).

При длительном применении глюкокортикоидов, видимо, происходит угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что приводит к вторичной надпочечниковой недостаточности. Нарушение гормонального равновесия организма крыс активирует резервы желез внутренней секреции в реакциях приспособления (Заречнова Н.Н., 2018). Согласно нашим результатам, максимальный всплеск уровня кортизола зафиксирован через две недели ежедневного введения гидрокортизона в организм животных. При физических нагрузках также происходит увеличение экскреции кортизола с мочой (Шайхелисламова М.В., 2014). Это может свидетельствовать о формировании быстро мобилизуемого и достаточно стабильного резерва глюкокортикоидов в процессе долговременной адаптации. В группе реадaptации происходит резкое падение уровня кортизола до $293,30 \pm 0,89$ нг/мл. Полученные данные согласуются с данными литературы. Уменьшение выработки кортизола встречается при отмене глюкокортикоидов после их продолжительного

приема («отрицательное последствие», синдром рикошета со стороны надпочечников) (Гусакова Е.А., 2020).

Под воздействием бисфосфоната ZOMETA, вводимого один раз в месяц внутривбрюшинно в дозе 0,362 мг/кг массы тела, органомерические показатели как правой, так и левой НПКЖ, претерпевают незначительные изменения. Абсолютная масса обеих желез практически равнозначна контролю. Только непосредственно после двух доз препарата, т.е. на 30-е сутки наблюдения, масса правой НПКЖ статистически значимо меньше контроля на 7,78% ($p<0,05$). ZOMETA нивелирует асимметрию длины НПКЖ, установленную в контроле в ранние сроки наблюдения. Такой показатель, как ширина НПКЖ, претерпевает наиболее значительные изменения – уменьшается в сравнении с контролем во все периоды наблюдений. Ширина правой НПКЖ статистически значимо меньше контрольных значений на 30-е сутки на 11,84% ($p<0,05$) и на 90-е сутки на 7,69% ($p<0,05$). Ширина левой НПКЖ меньше контроля на 7-е сутки наблюдения на 8,09% ($p<0,05$), на 15-е сутки – на 10,79% ($p<0,05$), на 30-е сутки – на 15,00% ($p<0,05$), на 90-е сутки – на 12,94% ($p<0,05$). Соответственно, максимальный процент отклонений зафиксирован у крыс, получивших две дозы препарата. Даже в группе реадaptации, к 90-му дню установлены аналогичные сдвиги. Ширина обеих НПКЖ равнозначна меньше контроля – на 9,47% ($p<0,05$) правой и на 9,41% ($p<0,05$) левой. В отношении толщины выявлена тенденция к увеличению данного параметра, с максимумом отклонений на 30-е сутки на 9,17% ($p<0,05$) в левой НПКЖ. Объем и плотность обеих НПКЖ соответствуют таковым у интактных животных. Сохранены правосторонняя асимметрия по объему и левосторонняя по плотности. Причем даже после отмены ZOMETA эффект препарата сохраняется, на что указывают статистически значимое уменьшение объема (на 12,76% ($p<0,05$)).

Гистоархитектоника НПКЖ после влияния на организм бисфосфоната ZOMETA сохранена. На световом уровне отмечается утолщение соединительно-тканной капсулы, увеличение размеров и количества адренокортикоцитов преимущественно пучковой и сетчатой зон коркового вещества. Выражено микроциркуляторное русло, отмечается усиление кровенаполнения во всех зонах коркового вещества НПКЖ. КМИ не отличается от такового в контроле. Ширина клубочковой зоны равнозначна уменьшена во все периоды наблюдений на 8,53%-8,99% ($p<0,05$). Адренокортикоциты с крупными ядрами. Количество ядер клеток на 1000 мкм^2 клубочковой зоны колеблется в пределах контрольных значений, за исключением 30-х суток наблюдения, когда крысы получили вторую дозу ZOMETA –

количество ядер возросло на 9,41% ($p < 0,05$). Ширина пучковой зоны в группе (Z) превышает контроль во все сроки наблюдения, но менее значительно, нежели после введения глюкокортикоидов. На 30-е сутки данный показатель равен $344,81 \pm 5,42$ мкм, что максимально (на 6,67% ($p < 0,05$)) шире, чем в контроле. На ультрамикроскопическом уровне также в первую очередь обращает на себя внимание расширение капилляров, увеличение количества и размеров митохондрий, уменьшение количества липидных капель. Аналогичный эффект в НПЖ был обнаружен после тимэктомии (Ковешников В.Г., Овчаренко В.В., 2004). При этом в цитоплазме органелл много лизосом различных размеров, которые находятся в тесном контакте с митохондриями и гладкой эндоплазматической сетью. Уровень кортизола в моче колеблется в пределах контрольных значений на 7-е, 15-е и 30-е сутки наблюдений. К 90-му дню уровень кортизола падает независимо от количества доз ZOMETA.

В результате органомерического, микроскопического, ультрамикроскопического исследований и анализа мочи было выявлено, что воздействие гидрокортизона в комбинации с бисфосфонатом ZOMETA приводит к менее выраженным морфофункциональным перестройкам со стороны НПЖ крыс по сравнению с изолированным воздействием гидрокортизона. При этом стабильность функциональной активности исследуемого органа указывает на эффективность применения бисфосфоната ZOMETA в качестве корректора избыточного содержания в организме гидрокортизона. Морфометрические параметры возрастают с течением времени наблюдения и колеблются в пределах контрольных значений. При сравнении групп (Г+Z) и (Г) мы установили, что под воздействием корректора происходит снижение активности коркового вещества, вызываемое применением гидрокортизона коротким курсом. Так, на 7 и 15 сутки наблюдений разница между двумя экспериментальными группами составила 4,28% ($p < 0,05$) и 3,73% ($p < 0,05$). В группе реадaptации, напротив, под действием бисфосфоната повышается КМИ на 5,56% ($p < 0,05$), когда без его применения КМИ резко падает в случае отмены глюкокортикоида. Соотношение зон коркового вещества аналогично контролю. На электронограммах преобладают функционально полноценные активные клетки. Их ядра преимущественно овальной формы. Ядрышки крупные, расположены центрально. По всей цитоплазме расположены митохондрии с четко выраженными везикулярными кристами и скопления лизосом, что свидетельствует о возобновлении регенераторных процессов и восстановлении структуры клеток (Смирнова С.Н., 2014; Кащенко С.А., Семенчук С.Н., 2018).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе решена актуальная научная задача – установлены морфофункциональные особенности строения надпочечных желез крыс в условиях воздействия различных глюкокортикоидов (нативного происхождения – гидрокортизона и синтетического аналога – дексаметазона) с разной продолжительностью влияния – 7, 15, 30 и 90 дней. Теоретически обоснована и экспериментально доказана высокая эффективность коррекции выявленных изменений бисфосфонатом третьего поколения – ZOMETA. Установлены возможности восстановления структуры надпочечных желез в случае отмены введения препаратов через месяц применения. Результаты исследования позволили сформулировать следующие выводы:

1. Органо- и гистоморфометрические параметры надпочечных желез интактных крыс увеличиваются прямо пропорционально возрасту, достигая максимума к 90-м суткам наблюдения, когда соотношение между зонами коркового вещества составило 1,21:6,76:2,03 и корково-мозговой индекс равен 2,01. В ювенильном возрасте установлена правосторонняя асимметрия по объему, длине и толщине органа. В репродуктивном периоде обе надпочечные железы симметричны по органомерическим параметрам.

2. Воздействие гидрокортизона ацетата в дозе 21 мг/кг и дексаметазона гемисукцината в дозе 1,07 мг/кг приводит к увеличению относительной и абсолютной масс надпочечных желез, с максимумом изменений на 15-е сутки наблюдения – на 12,28% и 18,74% и на 11,90% и 13,93%, соответственно. Возникает правосторонняя асимметрия по ширине органа (на 13,19% и 12,19%), его толщине (на 14,68% и 12,48%), объему (на 32,57% и 26,23%). Увеличивается ширина пучковой зоны (на 9,81% и 12,91%) и сетчатой зон коркового вещества (на 17,40% и 7,33%), количество ядер адренокортикоцитов на 1000 мкм² пучковой зоны (на 14,97% и 17,68%), корково-мозговой индекса (на 5,22% и 4,26%). Независимо от вида глюкокортикоида на электронограммах ядра неправильной формы с инвагинированной кариолеммой. Ядрышки мелкие, локализованы на периферии ядер. В цитоплазме мелкие митохондрии с фрагментированными кристами. Лизосомы единичны. Липидные включения локализуются вблизи ядер и вблизи базальной мембраны в тесном контакте с капиллярами. Уровень кортизола в 1,5 раза превышает контроль.

3. При длительном применении глюкокортикоидов на 90-е сутки наблюдения после применения дексаметазона увеличивается относительная масса надпочечных желез на 22,27%, появляется

левосторонняя асимметрия по их абсолютной массе на 12,69%, сохраняется асимметрия по объему на 19,01% и толщине на 14,48%. После гидрокортизона увеличивается ширина клубочковой и сетчатой зон на 11,25% и 19,08%, выравнивается соотношение между зонами коркового вещества — 1,22:6,60:2,18. Под воздействием дексаметазона корково-мозговой индекс становится на 7,05% больше, чем у крыс, получавших гидрокортизон. Адренокортикоциты пучковой зоны находятся в состоянии функционального напряжения и истощения, снижается площадь их ядер на 11,55%. Уровень кортизола по сравнению с контролем остается повышенным на 24,53%.

4. Применение бисфосфоната ZOMETA в дозе 0,362 мг/кг нивелирует асимметрию по длине и сохраняет правостороннюю асимметрию по объему и толщине надпочечных желез. Корково-мозговой индекс не отличается от такового у интактных крыс. Ширина коркового вещества превышает контрольные значения на 7-30 сутки на 2,53%-3,67%. Максимальные сдвиги установлены на 30-е сутки наблюдения: уменьшается абсолютная масса надпочечных желез на 7,78%, увеличивается толщина и ширина правой надпочечной железы на 9,17% и 11,84% и ширина левой — на 15,00%. Количество ядер адренокортикоцитов на 1000 мкм² клубочковой зоны в сравнении с контролем возрастает на 9,41%, а площадь ядер — на 17,89%. На электронограммах ядра преимущественно овальной формы. Ядрышки крупные, расположены центрально. В цитоплазме митохондрии с четко выраженными везикулярными кристами, скопления лизосом. Липидные включения единичны.

5. При комбинированном введении гидрокортизона и бисфосфоната ZOMETA органо- и гистоморфометрические параметры, корково-мозговой индекс, уровень кортизола приближаются к контрольным значениям. Сохранена правосторонняя асимметрия НПЖ по объему. На светооптическом уровне эффекты влияния ZOMETA заключаются в сохранности и четкой архитектонике зон коркового вещества, умеренной вакуолизации адренокортикоцитов клубочковой и пучковой зон. В сравнении с группой крыс, получавшей только гидрокортизон, максимальный эффект бисфосфоната по большинству параметров установлен на 30-е сутки наблюдения, ведущими из которых являются: уменьшение относительной и абсолютной масс надпочечных желез на 12,34% и 8,72%, увеличение длины, ширины и объема правой надпочечной железы на 18,68%, 18,98%, 33,91%, ширины сетчатой зоны на 13,08%, количества ядер адренокортикоцитов на 1000 мкм² пучковой и сетчатой зон коркового вещества на 18,41% и 5,74%. Уровень кортизола становится ниже контроля на 24,84%.

6. После отмены глюкокортикоидов более резкий «синдром отмены» выражен при применении дексаметазона. В группе реадaptации под воздействием дексаметазона относительная масса надпочечных желез становится ниже контроля на 7,51%, появляется правосторонняя асимметрия по длине, не восстанавливаются изменения по объему и плотности, количество ядер на 1000 мкм² сетчатой зоны уменьшается на 13,53%. После обоих глюкокортикоидов ширина пучковой зоны остается повышенной на 5,84% и 6,87%, соответственно. Эффекты влияния бисфосфоната ZOMETA сохраняются после отмены воздействия, на что указывают уменьшение объема левой надпочечной железы на 12,76%, восстановление соотношения между зонами (1,16:6,79:2,05) и ультраструктуры адренокортикоцитов пучковой зоны.

7. Под воздействием гидрокортизона на 7-е — 15-е сутки наблюдения уровень кортизола обратно пропорционально зависит от абсолютной массы органа ($r_{xy} = -0,98$), а корково-мозговой индекс от объема ($r_{xy} = -0,69$). На 30-е — 90-е сутки эти связи нивелируются и появляется связь между кортизолом и объемом, линейными размерами, достигает максимума связь между шириной пучковой и сетчатой зон ($r_{xy} = 0,97$). У крыс, подвергавшихся ежедневному воздействию гидрокортизона и получивших одну дозу бисфосфоната ZOMETA, сохраняется связь между объемом и плотностью ($r_{xy} = -0,99$). После двух доз корректора появляются связи между кортизолом и объемом ($r_{xy} = -0,90$), шириной ($r_{xy} = -0,91$), а после трех — между кортизолом и абсолютной массой ($r_{xy} = 0,72$), шириной пучковой зоны ($r_{xy} = -0,88$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предложенная экспериментальная модель может быть использована в дальнейших научных исследованиях органов и систем организма под влиянием глюкокортикоидов и бисфосфонатов.

2. Научные положения и выводы настоящего исследования могут стать критериями контроля в научных исследованиях и учебном процессе на кафедрах анатомии человека и животных, гистологии, фармакологии, патофизиологии высших медицинских учреждений.

3. Материалы диссертации могут стать теоретическим обоснованием при разработке новых эффективных схем профилактических и лечебных мероприятий в практической работе профильных специалистов, в практике которых встречаются заболевания, сопровождающиеся изменениями эндокринного статуса.

4. Введение в организм глюкокортикоидов как природного, так и синтетического происхождения, сопровождается выраженными

структурными преобразованиями со стороны надпочечных желез. Следовательно, глюкокортикоидная терапия должна применяться под контролем морфофункционального состояния надпочечных желез.

5. Полученные результаты значительно углубляют современные представления о влиянии бисфосфонатов, в частности бисфосфоната третьего поколения – ZOMETA непосредственно на эндокринные железы и расширяют возможности их применения. Теоретически обосновано применение бисфосфоната ZOMETA в качестве корректора негативного влияния на организм гидрокортизона, что может послужить фундаментом для дальнейших научных исследований.

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. Стадник, К.В. Асимметрия надпочечных желез интактных крыс / К.В. Стадник // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2020. – Том 18, № 2. – С. 72-75.

2. Фомина, К.А. Структурные преобразования надпочечных желез крыс при воздействии на их организм гидрокортизона / К.А. Фомина, К.В. Стадник // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2020. – Вып. 3 (159). – С. 35-40.

3. 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.

4. Стадник, К.В. Динамика органомерических показателей надпочечных желез крыс в зависимости от длительности введения дексаметазона / К.В. Стадник // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2021. – Том 19, № 4. – С. 60-64.

5. Фомина, К.А. Корреляционные взаимосвязи между морфометрическими параметрами надпочечных желез крыс при воздействии на их организм глюкокортикоидов и их ингибитора в эксперименте // К.А. Фомина, К.В. Стадник // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2022. – Том 20, № 2. – С. 68-74.

Статьи в журналах, сборниках научных трудов и материалах 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 преподавателей, научных сотрудников и аспирантов с международным участием. – Киров, 1 июня 2021. – С. 58-61.

8. Стадник, К.В. Макро-микроскопическая характеристика надпочечных желез интактных крыс и при воздействии глюкокортикоидов / К.В. Стадник // 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. 351-355.

9. Стадник, К.В. Морфологическая структура надпочечных желез белых крыс при избыточном применении глюкокортикоидов в эксперименте / К.В. Стадник // Актуальные вопросы биологии и медицины: материалы Открытой студенческой научной конференции. – Луганск, 7 апреля 2022. – С. 151-154.

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. Ошкандера. – Витебск, 27 февраля 2020. – С. 179-182.

11. Стадник, К.В. Микроскопические изменения в надпочечных железах крыс при постоянном применении гидрокортизона / К.В. Стадник // Актуальные проблемы современной медицины: материалы 74-й Международной научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых, посвященной 90-летию СГМИ. – Самарканд, 15 мая 2020. – С. 439-440.

12. Стадник, К.В. Ультрамикроскопические изменения в пучковой зоне коры надпочечных желез крыс после воздействия на их организм гидрокортизона и бисфосфоната ZOMETA / К.В. Стадник // Материалы XIII Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2022». – Новосибирск, 14 апреля 2022. – Том 1. – С. 433-434.

АННОТАЦИЯ

Стадник К.В. Структурные преобразования надпочечных желез 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.

В диссертационной работе установлены морфофункциональные особенности строения надпочечных желез крыс в условиях воздействия различных глюкокортикоидов (нативного происхождения – гидрокортизона и синтетического аналога – дексаметазона) с разной продолжительностью влияния – 7, 15, 30 и 90 дней. Теоретически обоснована и экспериментально доказана высокая эффективность коррекции выявленных изменений бисфосфонатом третьего поколения – ZOMETA. Установлены возможности восстановления структуры надпочечных желез в случае отмены введения препаратов через месяц применения.

Ключевые слова: надпочечные железы, глюкокортикоиды, бисфосфонат ZOMETA, крысы.

SUMMARY

Stadnik K.V. Structural transformations of the adrenal glands of white rats at the influence of glucocorticoids and their inhibitor 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 established morphofunctional features of the structure of the adrenal glands of rats at the influence of various glucocorticoids (of native origin – hydrocortisone and its synthetic analog – dexamethasone) with different duration of influence – 7, 15, 30 and 90 days. Theoretically justified and experimentally proved the high efficiency of correction of the detected changes with bisphosphonate of the third generation – ZOMETA. The possibilities of restoring the structure of the adrenal glands in case of cancellation of the administration of drugs after a month of use have been established.

Key words: adrenal glands, glucocorticoids, bisphosphonate ZOMETA, rats.

«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. №429.
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.