

О.Я. Жураківська, В.М. Жураківський, В.А. Міськів, У.М. Дутчак,  
Г.Б. Кулинич, Ю.Л. Ткачук

Івано-Франківський національний медичний університет

## МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ У РАННІ ТЕРМІНИ РОЗВИТКУ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

**Резюме.** На 7 добу розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету в надниркових залозах прослідковується стадія реактивних змін у відповідь на метаболічні порушення в організмі. У корі надниркових залоз простежується потовщення пучкової зони на 23,95 % ( $p=0,0007$ ), тоді як товщина клубочкової і сітчастої зон достовірно не відрізняються від контрольних величин (у всіх випадках  $p<0,05$ ), відмічається зменшення площі ендокриноцитів цієї зони, що при незмінній площі їхнього ядра веде до зростання ядерно-цитоплазматичного індексу. Такі морфометричні зміни ендокриноцитів пов'язані зі зменшенням у їхній цитоплазмі об'ємної щільності ліпідних крапель на 48,85 % ( $p=0,0045$ ), що вказує на значне виділення гормонів у кров і підтверджується зростанням рівня кортизолу в 1,5 раза ( $p=0,0074$ ). Між рівнями глюкози і кортизолу виявлені прямо пропорційні зв'язки  $r=+0,82$  ( $p=0,0244$ ). На 14 добу стрептозотоцинового цукрового діабету спостерігається підвищення морфофункціональної активності кори надниркових залоз, яка проявляється: потовщенням усіх її зон; достовірним зростанням площі ендокриноцитів усіх зон та їхніх ядер; збільшенням об'ємної щільності ліпідних гранул в ендокриноцитах пучкової зони в 4,73 раза відповідно. Рівень кортизолу в крові зростає, порівняно з контролем, на 14-у добу в 1,7 раза.

**Ключові слова:** кора надниркової залози, гемомікроциркуляторне русло, стрептозотоциновий цукровий діабет.

У наш час цукровий діабет (ЦД) за поширеністю, невинним ростом, ускладненнями і смертністю займає у світі лідируючі позиції серед інших захворювань [1]. Істотні медичні та соціальні аспекти проблеми ЦД зумовлені витратами на медичне обслуговування і соціальне забезпечення хворих через втрату працездатності, інвалідність та смертність [2, 3]. У клінічних та експериментальних дослідженнях багато уваги приділено проблемі діабетичних поліендокринопатій, при цьому слід зазначити, що порушення функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи відіграє ключову роль у патогенезі ЦД [4]. Так, гіперпродукція контрінсулярних гормонів (глюкокортикоїдів, альдостерону), як компенсаторна реакція у відповідь на метаболічний стрес, призводить до розвитку мікро- та макроангіопатій [5-7]. Проте більшість робіт, присвячених вивченню активності гіпофізарно-надниркової системи при ЦД, досить часто мають суперечливий характер [8]. Так, деякі дослідники вказують на нормальний рівень кортизолу та його циркадіанні ритми у пацієнтів з декомпенсованим ЦД [9]. Натомість інші автори [10] стверджують, що у підлітків і молодих людей з ЦД 1-го типу спостерігається під-

вищений рівень вільного кортизолу, але не адренкортикотропного гормону (АКТГ), при цьому в нічний час відмічають меншу чутливість кори надниркових залоз до ендогенного АКТГ, що вказує на порушення циркадіанних ритмів у функціонуванні гіпофізарно-надниркової системи.

**Мета дослідження:** встановити особливості морфофункціональної перебудови кори надниркових залоз у ранні терміни (7-14 доби) розвитку експериментального ЦД.

**Матеріал і методи.** Для дослідження використано 20 статевозрілих білих щурів-самців лінії Вістар (масою тіла 180-200 г), які порівну розподілялися на 2 групи: 1 – контрольна і 2 – тварини з модельованим експериментальним стрептозотоциновим цукровим діабетом (ЕСЦД). ЕСЦД моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину «SIGMA» (США), який розводили в 0,1 М цитратному буфері з рН 4,5 (із розрахунку 6 мг на 100 г маси тіла). Контрольній групі в еквівалентній дозі одноразово внутрішньоочеревинно вводили 0,1 М цитратний буфер із рН 4,5. Забір матеріалу здійснювали на 7, 14 доби від початку моделювання ЕСЦД. Рівень глюкози в крові щоденно ви-

мірювали вранці натще глюкометром «Accu-Chek Active» («Roche Diagnostics GmbH», ФРН). Евтаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом. Декапітацію проводили з одночасним забором крові в пробірку для біохімічних досліджень. Вміст  $\text{HbA}_{1\text{c}}$  та кортизолу в крові визначали в сертифікованій лабораторії «Діамеб». Експерименти на тваринах проведені відповідно до положення Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЄЕС (1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 15 грудня 2009 року та наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. (експертний висновок комісії з питань етики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», протокол № 91/16 від 23.06.2016 р.).

Для гістологічного дослідження шматочки надниркової залози фіксували в 10 % нейтральному формаліні, проводили до парафінових блоків, виготовляли зрізи товщиною 5-7 мкм із наступним забарвленням їх гематоксиліном та еозином, за Хартон-Ван-Гізон. Для виявлення ліпідних включень шматочки надниркової залози фіксували в 10 % нейтральному формаліні, потім на заморожуючому мікроскопі виготовляли зрізи і фарбували їх суданом III.

Для електронномікроскопічного дослідження шматочки надниркових залоз фіксували в 2 % розчині чотириокису осмію, проводили та контрастували за загальноприйнятим методом. Вивчення матеріалу проводили на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К при прискорюючій напрузі 75 кВ із наступним фотографуванням.

Для морфометричних досліджень використовувались мікрофотографії гістологічних зрізів, збережених у форматі tif. Структурні зміни на певному етапі дослідження ми аналізували в 50 полях зору. Для визначення метричних характеристик ендокриноцитів і капілярів використовували програмне забезпечення NIH USA «Image J» (США) в ручному режимі із урахуванням збільшень. Визначали показники площі профільного поля різних типів ендокриноцитів і їхніх ядер, ядерно-цитоплазматичний індекс (ЯЦІ) (співвідношення площі профільного поля ядра до площі цитоплазми), товщину кори надниркових залоз. Вимірювали площу профільного поля капілярів, їх стінки і просвіту та визначали індекс Вогенворта (ІВ) [11].

Комп'ютерне опрацювання даних проводили за допомогою статистичного пакета Stat. Soft. Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 6. Статистичні зміни вважали достовірними тоді, коли досягнутий рівень статистичної значущості був  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** На 7 добу ЕСЦД глюкози в крові зростає в 1,8 раза ( $p=0,0025$ ), а  $\text{HbA}_{1\text{c}}$  – в 1,9 раза ( $p=0,0045$ ). У корі надниркових залоз спостерігається достовірне потовщення пучкової зони на 23,95% і становить ( $590,09 \pm 56,44$ ) мкм (контроль – ( $476,88 \pm 55,92$ ) мкм,  $p=0,0007$ ), тоді як товщина клубочкової і сітчастої зон достовірно не відрізняються від контрольних величин і становлять відповідно ( $61,38 \pm 11,94$ ) мкм (контроль – ( $68,37 \pm 15,76$ ) мкм,  $p=0,239325$ ) та ( $141,95 \pm 31,26$ ) мкм (контроль – ( $123,97 \pm 32,27$ ) мкм,  $p=0,060112$ ). Площа профільного поля клітин та ядер клубочкової зони збільшуються, порівняно з контрольними показниками, а їх ЯЦІ достовірно зменшується, натомість відповідні показники у сітчастій зоні достовірно не змінюються (табл. 1). У пучковій зоні відмічається достовірне зменшення площі профільного поля ендокриноцитів, що при незмінній площі ядра веде до зростання ЯЦІ. Такі зміни ендокриноцитів пучкової зони, очевидно, пов'язані зі зменшенням у їхній цитоплазмі ліпідних крапель, що підтверджується і статистичними дослідженнями на ультраструктурному рівні.

Ендокриноцити клубочкової зони, як і в контрольній групі тварин, мають видовжену форму. Їхні ядра округлої форми, розташовані ексцентрично. У цитоплазмі люменального полюса клітин розташовуються ліпідні краплі овальної форми з гомогенною структурою, а їх об'ємна щільність достовірно не змінюється і становить ( $16,19 \pm 0,47$ ) % (контроль – ( $15,31 \pm 0,73$ ) %,  $p=0,4649$ ). Спостерігається нерівномірність наповнення ендокриноцитів ліпідними гранулами. Такі зміни з боку ендокриноцитів клубочкової зони, очевидно, пов'язані зі змінами в ренін-ангіотензин-альдостеронової системі у відповідь на поліурію, яка розвивається при ЕСЦД [12].

В ендокриноцитах пучкової зони спостерігається гіперплазія гладкої ендоплазматичної сітки (ГлЕС), гіпертрофія комплексу Гольджі (КГ), структурні елементи якого виявляються з різних боків біля ядра. Останнє має дифузно розміщені гранули еухроматину, електроннощільне ядро, проте ядерна оболонка, на відміну від контрольних тварин у яких вона рівна, утворює незначні інвагінації. Перинуклеарний простір добре візуалізується по всьому периметру ядра. Мітохондрії, як і в контрольних тварин, мають округлу або овальну форму і кристи везикулярного типу. В окремих мітохондріях спостерігається просвітлення матриксу. Ліпідні гранули, як і в контрольній групі тварин, розташовуються в різних ділянках цитоплазми, а їх об'ємна щільність достовірно зменшується до ( $4,89 \pm 0,42$ ) % (контроль – ( $9,56 \pm 0,45$ ) %,  $p=0,0045$ ), що вказує на значне виділення глюкокортикоїдних гормонів у кров і під-

**Морфометричні показники ендокриноцитів кори надниркових залоз щурів при експериментальному цукровому діабеті (M±m)**

Зони кори надниркових залоз	Групи тварин	Площа клітини (мкм <sup>2</sup> )	Площа ядра (мкм <sup>2</sup> )	ЯЦІ
7 доба				
Клубочкова	ЕСЦД	68,55±3,43*	23,72±0,65*	0,58±0,04*
	контроль	44,29±2,13	18,67±0,56	0,83±0,07
Пучкова	ЕСЦД	96,61±2,82*	27,65±0,79	0,41±0,03*
	контроль	143,25±6,97	26,03±0,74	0,24±0,01
Сітчаста	ЕСЦД	68,87±2,71	26,59±1,21	0,61±0,03
	контроль	66,33±2,75	25,06±0,71	0,66±0,03
14 доба				
Клубочкова	ЕСЦД	93,85±14,42*. <sup>#</sup>	32,13±5,51*. <sup>#</sup>	0,56±0,19*
	контроль	46,19±8,75	19,62±3,56	0,83±0,07
Пучкова	ЕСЦД	148,48±46,45 <sup>#</sup>	35,10±8,22*. <sup>#</sup>	0,32±0,07*. <sup>#</sup>
	контроль	145,15±16,17	26,87±4,74	0,23±0,08
Сітчаста	ЕСЦД	68,27±10,47	26,15±5,13	0,58±0,13
	контроль	64,35±3,75	23,08±1,75	0,56±0,03

Примітки:

1 \* – різниця між показниками контролю і досліді,  $p < 0,05$ ;

2 <sup>#</sup> – різниця порівняно з показниками попереднього терміну спостереження,  $p < 0,05$

тверджується даними біохімічних досліджень, а саме: рівень кортизолу в цей термін збільшується до 16,03±2,62 нг/мл (контроль – 10,96±1,27 нг/мл,  $p = 0,0073$ ).

Ультраструктура ендокриноцитів сітчастої зони в цей термін експерименту не відрізняється від контрольних величин. Об'ємна щільність ліпідних крапель, порівняно з контрольними показниками, достовірно не змінюється і становить (6,14±0,13) % (контроль – (5,90±0,37) %,  $p = 0,0618$ ).

З боку гемомікроциркуляторного русла в цей тер-

мін спостереження звертає на себе увагу достовірне збільшення площі просвіту капілярів пучкової зони (табл. 2). На гістологічному та ультраструктурному рівнях гемомікроциркуляторне русло має таку ж будову, як і в контрольній групі тварин.

Отже, зміни в корі надниркових залоз, які виникають на 7-у добу розвитку ЕСЦД, можна віднести до стрес-реактивних у відповідь на гіперглікемію, при цьому нами, як і іншими авторами [12], між рівнями глюкози, і кортизолу виявлено сильний прямо пропорційний зв'язок  $r = +0,82$  ( $p = 0,0244$ ).

Таблиця 2

**Морфометричні показники капілярів кори надниркових залоз щурів на 7 добу розвитку стрептозотоцинового діабету (M±m)**

Досліджувані зони	Група тварин	Площа профілю (мкм <sup>2</sup> )	Площа просвіту (мкм <sup>2</sup> )	Площа стінки (мкм <sup>2</sup> )	ІВ (%)
7 доба					
Клубочкова	ЕСЦД	31,33±4,44	27,97±2,43	9,36±2,58	142,44±10,03
	контроль	27,65±3,86	18,39±2,69	9,26±2,03	147,06±11,97
Пучкова	ЕСЦД	55,40±4,67*	45,93±4,33*	7,55±1,47	120,75±3,95
	контроль	46,63±5,19	35,63±6,30	11,01±2,92	132,39±12,63
Сітчаста	ЕСЦД	86,19±27,62	59,99±16,23	26,18±13,82	143,15±18,36
	контроль	87,18±17,04	58,18±10,24	28,98±8,75	149,71±13,04
14 доба					
Клубочкова	ЕСЦД	28,90±3,44	22,28±2,49*	6,62±1,11	129,63±3,19*
	контроль	27,36±2,76	17,39±2,49	9,58±2,12	149,06±10,87
Пучкова	ЕСЦД	60,21±4,51*	50,09±4,35*	10,12±0,73	120,31±2,10
	контроль	47,63±4,19	34,63±5,30	12,01±2,34	133,59±13,63
Сітчаста	ЕСЦД	130,98±7,76*. <sup>#</sup>	106,42±5,31*. <sup>#</sup>	24,56±11,30	123,47±11,56*. <sup>#</sup>
	контроль	88,17±16,04	57,17±8,24	29,82±5,75	147,72±12,04

Примітки:

1 \* – різниця між показниками контролю і досліді,  $p < 0,05$ ;

2 <sup>#</sup> – різниця порівняно з показниками попереднього терміну спостереження,  $p < 0,05$

На 14 добу розвитку ЕСЦД в корі надниркових залоз, порівняно з попереднім терміном експерименту, відмічається статистично незначуще потовщення всіх зон: клубочкової до  $(68,35 \pm 12,53)$  мкм ( $p=0,0751$ ), пучкової – до  $(559,01 \pm 94,07)$  мкм ( $p=0,1441$ ), сітчастої до  $(137,32 \pm 22,42)$  мкм ( $p=0,6584$ ), при цьому тільки товщина пучкової зони є достовірно більшою за контрольні показники (контроль –  $(59,07 \pm 7,84)$  мкм,  $p=0,0006$ ).

У цей термін експерименту площа профільного поля клітин та ядер клубочкової зони збільшуються, порівняно з контрольними показниками та попереднім терміном спостереження, а їх ЯЦІ достовірно зменшується, натомість відповідні показники в сітчастій зоні достовірно не змінюються (див. табл. 1). У пучковій зоні відмічається достовірне зростання площі ендокриноцитів та їхніх ядер, порівняно з контрольними показниками та попереднім терміном спостереження, натомість ЯЦІ зменшується, порівняно з попереднім терміном експерименту, проте, є вищим за контрольні показники (див. табл. 1). Такі зміни ендокриноцитів пучкової і клубочкової зон, очевидно, пов'язані зі збільшенням у їхній цитоплазмі об'ємної щільності ліпідних крапель. На зрізах забарвлених суданом III звертає на себе увагу наповненість клубочкової і пучкової зон ліпідними включеннями.

На субмікроскопічному рівні більшість ендокриноцитів клубочкової і пучкової зон мають ексцентрично розташоване овальної форми ядро з 1-2 ядерцями та незначними інвагінаціями ядерної оболонки. Евхроматин розташований дифузно (рис. 1). Біля ядра спостерігається диктіосоми і пухирці КГ. Найбільш виражених змін у цей термін дослідження зазнають мітохондрії. Одні з них мають просвітлений матрикс і зруйновані кристи, інші мітохондрії є звичайної будови з кристами ламелярного і везикулярного типів і не відрізняються від таких же в контрольній групі тварин. У цитоплазмі ендокриноцитів клубочкової зони виявляються ліпідні краплі, які в основному, локалізуються в люменальному полюсі клітини (див. рис. 1). Окремі з них мають розмиту периферію. Об'ємна щільність їхня статистично незначуще зменшується, порівняно з контролем та попереднім терміном дослідження, до  $(13,91 \pm 1,48)$  % (контроль –  $(15,28 \pm 0,52)$  %,  $p=0,0882$ ). Натомість в ендокриноцитах пучкової зони об'ємна щільність ліпідних крапель, порівняно з попереднім терміном дослідження, збільшується до  $(20,55 \pm 0,46)$  % ( $p=0,0007$ ) та є вищою за контрольні показники (контроль –  $(9,50 \pm 0,78)$  %,  $p=0,0039$ ). У цитоплазмі ендокриноцитів пучкової зони спостерігаються поодинокі вільні рибосоми, полісоми, первинні лізосоми. В ендокриноцитах сітчастої зони об'ємна щільність ліпідних крапель достовірно не

відрізняється від показників контролю і попереднього терміну спостереження і становить  $(5,94 \pm 0,34)$  % ( $p>0,05$  у всіх випадках). У цей термін дослідження рівень кортизолу в крові зростає до  $18,27 \pm 2,21$  нг/мл рази (контроль –  $10,96 \pm 1,27$  нг/мл,  $p=0,0045$ ). На збільшення секреції глюкокортикоїдів у крові мишей із стрептозотоциновим ЦД вказують й інші автори [13] і пов'язують це зі змінами в гіпокампі. Інші автори [14] високий рівень кортикостерону в мишей із стрептозотоциновим ЦД пов'язують із підвищеною чутливістю культури клітин кори надниркових залоз до АКТГ, рівень якого значно збільшується у паравентрикулярному ядрі гіпоталамуса і гіпокампі. На високі рівні АКТГ у ранні терміни розвитку стрептозотоцинового діабету вказують Gohshi A. та ін. [15] і пов'язують це з високими рівнями кортиколіберину.

На 14 добу розвитку ЕСЦД спостерігається виражена гіперемія пучкової зони кори надниркових залоз. На гістологічному та ультраструктурному рівнях у капілярах відмічаються еритроцитарні сладжі у вигляді монетних стовпчиків. В окремих ендотеліоцитах в ядрах збільшується кількість маргінально розташованого гетерохроматину, декомплексація крист мітохондрій з подальшим утворенням дрібних і середньої величини вакуоль (рис. 2). Люменальна поверхня плазмолем ендотеліоцитів утворює мікровипини. Периферійна зона витончена, містить численні фенестри та окремі потовщення цитоплазми. При морфометричному аналізі капілярів, порівняно з попереднім терміном експерименту, зростає площа капілярів та їхнього просвіту в сітчастій зоні (див. табл. 2). У капілярах усіх зон кори надниркових залоз зменшується ІВ (див. табл. 2), що вказує на збільшення їхньої пропускної здатності та посилений трансендотеліальний обмін.

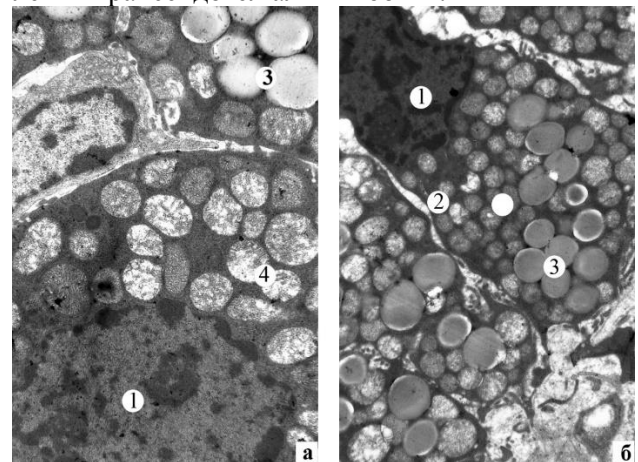


Рис. 1. Гіперплазія гладкої ендоплазматичної сітки ендокриноцита пучкової зони (а) та клубочкової (б) зони надниркових залоз на 14 добу перебігу ЕСЦД. Електронні мікрофотографії. Зб: а, б)  $\times 8000$ . Позначення: 1 – ядро з ядерцем, 2 – гладка ендоплазматична сітка, 3 – ліпідна крапля, 4 – мітохондрія

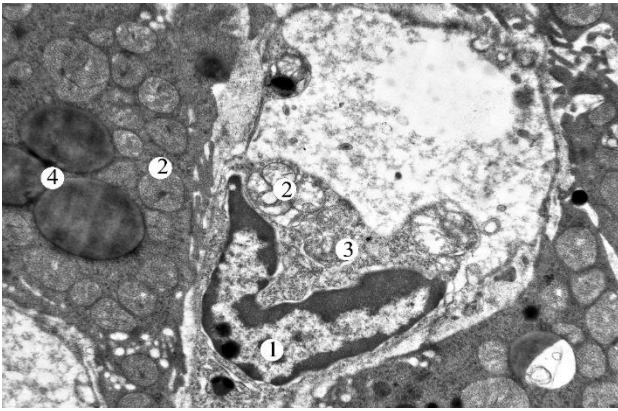


Рис. 2. Деструктивні зміни капіляра пучкової зони кори надниркових залоз щурів на 14 добу перебігу ЕСЦД. Електронна мікрофотографія. Зб.: х6400. Позначення: 1 – ядро ендотеліоцита; 2 – мітохондрія; 3 – КГ; 4 – ліпідна крапля

**Висновки.** 1. На 7 добу розвитку ЕСЦД у надниркових залозах прослідковується стадія реактивних змін у відповідь на метаболічні порушення в організмі. У корі надниркових залоз простежується потовщення пучкової зони на 23,95 % ( $p=0,0007$ ), тоді як товщина клубочкової і сітчастої зон достовірно не відрізняються від контрольних величин (у всіх випадках  $p<0,05$ ), відмічається зменшення площі ендокриноцитів цієї зони,

що при незмінній площі їхнього ядра веде до зростання ядерно-цитоплазматичного індексу. Такі морфометричні зміни ендокриноцитів пов'язані зі зменшенням у їхній цитоплазмі об'ємної щільності ліпідних крапель на 48,85 % ( $p=0,0045$ ), що вказує на значне виділення гормонів у кров і підтверджується зростанням рівня кортизолу в 1,5 раза ( $p=0,0074$ ). Між рівнями глюкози і кортизолу виявлені прямо пропорційні зв'язки  $r=+0,82$  ( $p=0,0244$ ). 2. На 14 добу ЕСЦД спостерігається підвищення морфофункціональної активності кори надниркових залоз, яка проявляється: потовщенням усіх її зон; достовірним зростанням площі ендокриноцитів усіх зон та їхніх ядер; збільшенням об'ємної щільності ліпідних гранул в ендокриноцитах пучкової зони в 4,73 раза відповідно. Рівень кортизолу в крові зростає, порівняно з контролем, на 14-у добу в 1,7 раза.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективними є дослідження змін надниркових залоз у віддалені терміни перебігу експериментального цукрового діабету, що дозволить розкрити основні патоморфологічні механізми розвитку діабетичних ендокринопатій та послужить теоретичним підґрунтям для удосконалення існуючих та розробки нових методів лікування цукрового діабету.

#### Список використаної літератури

1. Ткаченко ВІ, Видиборець НВ, Коваленко ОФ. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет і його ускладнень серед населення України та у Київській області за 2004-2013 рр. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2014;(2):177-82.
2. Шлапак ІП, Гадушко ОА. Інтенсивна терапія діабетичного кетоацидозу у хворих на ішемічний інсульт. *Острые и неотложные состояния в практике врача*. 2015;1:812.
3. Roustit M, Loader J, Deusenbery C, Baltzis D, Veves A. Endothelial Dysfunction as a Link Between Cardiovascular Risk Factors and Peripheral Neuropathy in Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(9):34018.
4. Мазурина НК, Кутина АВ, Наточин ЮВ. Нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при сахарном диабете. *Проблемы эндокринологии*. 2007;3(2):29-34.
5. Kuryliszyn-Moskal A, Zarzycki W, Dubicki A, Moskal D, Koszty E, Hojna B, et al. Clinical usefulness of videocapillaroscopy and selected endothelial cell activation markers in people with Type 1 diabetes mellitus complicated by microangiopathy. *Adv Med Sci*. 2017;62(2):368-73.
6. Li Y, Zeng KW, Wang XM. Cerebral microangiopathy of diabetes. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2017;42(12):2247-53.
7. Madonna R, Balistreri CR, Geng YJ, De Caterina R. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascul Pharmacol*. 2017;90:17.
8. Yi SS, Hwang IK, Shin JH, Choi JH, Lee CH, Kim IY, et al. Regulatory mechanism of hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis and neuronal changes after adrenalectomy in type 2 diabetes. *J Chem Neuroanat*. 2010;40(2):130-9.
9. Kuznetsova NV, Pal'chikova NA, Kuzminova OI, Selyatitskaya VG. Production of corticosteroid hormones in vitro by adrenals in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Bull Exp Biol Med*. 2014;157(1):28-31.
10. Sharma AN, Wigham J, Veldhuis JD. Corticotropin drive of overnight cortisol secretion is suppressed in adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(6):444-52.
11. Гнатюк МС, Посоленик ЛЯ, Татарчук ЛВ. Особливості ремоделювання артерій піднижньоощелепної залози в умовах пострезекційної артеріальної легеневої гіпертензії. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013;1:259-62.
12. Кольчева НЛ, Абрамов АВ. Морфофункціональна характеристика ендокриноцитів коркового вещества надпочечных желез при експериментальному сахарному діабеті. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2008;7(4):82-6.
13. Revsin Y, Rekers NV, Louwe MC, Saravia FE, De Nicola AF, de Kloet ER et al. Glucocorticoid receptor blockade normalizes hippocampal alterations and cognitive impairment in streptozotocin-induced type 1 diabetes mice. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(3):747-58.

14. Revsin Y, D van Wijk, Saravia FE. Adrenal hypersensitivity precedes chronic hypercorticism in streptozotocin-induced diabetes mice. *Endocrinology*. 2008;149(7):3531-9.
15. Gohshi A, Honda K, Tominaga K, Takano Y, Motoya T, Yamada K, et al. Changes in adrenocorticotrophic hormone (ACTH) release from the cultured anterior pituitary cells of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Pharm Bull*. 1998;21(8):795-799.

### References

1. Tkachenko VI, Vydyborets NV, Kovalenko OF. Analiz poshyrenosti ta zakhvoriuvanosti na tsukrovyy diabet i yoho uskladnen sered naseleння України та u Kyivskii oblasti za 2004-2013 rr. *Zdobutky klinichnoi ta eksperymentalnoi medytsyny*. 2014;(2):177-82. (in Ukrainian).
2. Shlapak IP, Halushko OA. Intensyvnа terapiya diabetychnoho ketoatsydozu u khvorykh na ishemichnyi insult. *Ostrye i neotlozhnye sostoyaniya v praktike vracha*. 2015;1:812. (in Ukrainian).
3. Roustit M, Loader J, Deussenbery C, Baltzis D, Veves A. Endothelial Dysfunction as a Link Between Cardiovascular Risk Factors and Peripheral Neuropathy in Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(9):34018.
4. Mazurina NK, Kutina AV, Natochin YUV. Narusheniya gipotalamo-gipofizarno-nadpochechnikovoy sistemy pri saharном diabete. *Problemy endokrinologii*. 2007;3(2):29-34. (in Russian).
5. Kuryliszyn-Moskal A, Zarzycki W, Dubicki A, Moskal D, KosztyE, Hojna B, et al. Clinical usefulness of videocapillaroscopy and selected endothelial cell activation markers in people with Type 1 diabetes mellitus complicated by microangiopathy. *Adv Med Sci*. 2017;62(2):368-73.
- 6 Li Y, Zeng KW, Wang XM. Cerebral microangiopathy of diabetes. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2017;42(12): 2247-2253.
7. Madonna R, Balistreri CR, Geng YJ, De Caterina R. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascul Pharmacol*. 2017;90:17.
8. Yi SS, Hwang IK, Shin JH, Choi JH, Lee CH, Kim IY, et al. Regulatory mechanism of hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis and neuronal changes after adrenalectomy in type 2 diabetes. *J Chem Neuroanat*. 2010;40(2): 130-139.
9. Kuznetsova NV, Pal'chikova NA, Kuzminova OI, Selyatitskaya VG. Production of corticosteroid hormones in vitro by adrenals in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Bull Exp Biol Med*. 2014;157(1):28-31.
10. Sharma AN, Wigham J, Veldhuis JD. Corticotrophic axis drive of overnight cortisol secretion is suppressed in adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(6):444-52.
11. Hnatiuk MS, Posolennyk LIa, Tatarchuk LV. Osoblyvosti remodeliuvannya arterii pidnyzhnoshchelepnoi zalozy v umovakh postrezektsiinoi arterialnoi lehenevoi hipertenzii. *Visnyk problem biologii i medytsyny*. 2013;1:259-62. (in Ukrainian).
12. Kolycheva NL, Abramov AV. Morfofunkcional'naya harakteristika endokrinocitov korkovogo veshchestva nadpochechnykh zhelez pri eksperimental'nom saharном diabete. *linichna anatomiiа ta operatyvna khirurgiia*. 2008;7(4):82-6. (in Russian).
13. Revsin Y, Rekers NV, Louwe MC, Saravia FE, De Nicola AF, de Kloet ER, et al. Glucocorticoid receptor blockade normalizes hippocampal alterations and cognitive impairment in streptozotocin-induced type 1 diabetes mice. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(3):747-58.
14. Revsin Y, D van Wijk, Saravia FE. Adrenal hypersensitivity precedes chronic hypercorticism in streptozotocin-induced diabetes mice. *Endocrinology*. 2008;149(7):3531-9.
15. Gohshi A, Honda K, Tominaga K, Takano Y, Motoya T, Yamada K, et al. Changes in adrenocorticotrophic hormone (ACTH) release from the cultured anterior pituitary cells of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Pharm Bull*. 1998;21(8):795-9.

### МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ В РАННИЕ СРОКИ РАЗВИТИЯ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

**Резюме.** На 7 сутки развития стрептозотоцинового сахарного диабета в надпочечниках обнаружена стадия реактивных изменений в ответ на метаболические нарушения в организме. В коре надпочечников наблюдается утолщение пучковой зоны на 23,95 % ( $p=0,0007$ ), тогда как толщина клубочковой и сетчатой зон достоверно не отличаются от контрольных показателей (во всех случаях  $p<0,05$ ), отмечается уменьшение площади эндокриноцитов этой зоны, что при неизменной площади их ядер ведет к росту ядерно-цитоплазматического индекса. Такие морфометрические изменения эндокриноцитов связанные с уменьшением в их цитоплазме объемной плотности липидных капель на 48,85 % ( $p=0,0045$ ), что указывает на значительное выделение гормонов в кровь и подтверждается ростом уровня кортизола в 1,5 раза ( $p=0,0074$ ). Между уровнями глюкозы и кортизола обнаружены прямо пропорциональные связи  $r = + 0,82$  ( $p=0,0244$ ). На 14 сутки стрептозотоцинового сахарного диабета наблюдается повышение морфофункциональной активности коры надпочечников, которая проявляется: утолщением всех ее зон; достоверным ростом площади эндокриноцитов всех зон и их ядер; увеличением объемной плотности липидных гранул в эндокриноцитах пучковой зоны в 4,73 раза соответственно. Уровень

кортизола в крові возрастает по сравнению с контролем, на 14 сутки в 1,7 раза.

**Ключевые слова:** кора надпочечников, гемомикроциркуляторное русло, стрептозотоциновый сахарный диабет.

### MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE ADRENAL GLANDS IN THE EARLY DEADLINE OF THE DEVELOPMENT OF STREPTOSOTOCIN DIABETES MELLITUS

**Abstract.** Relevance of research. The medical and social problem of diabetes involves a steady increase in the prevalence of diseases, high rates of mortality and disability in patients. Disorders of the pituitary-adrenal system play a key role in the pathogenesis of this disease and its complications. Thus, the aim of the research was to determine the specific features of the morpho-functional changes of the adrenal gland in experimental streptozotocin-induced diabetes mellitus and in response to its management. Aim of the study. To establish the peculiarities of morphofunctional restructuring of the adrenal cortex in the early stages (7-14 days) of experimental diabetes. On the 7<sup>th</sup> day of the development of streptozotocin diabetes mellitus in the adrenal glands, the stage of reactive changes in response to metabolic disorders in the body is traced. Significant thickening of zona fasciculata by 23.95 % ( $p=0.0007$ ) is noticed in adrenal cortex in this observation period, while the thickness of zona glomerulosa and zona reticularis does not significantly differ from the control indices ( $p<0.05$  in all cases). The endocrinocytes' profile area is significantly decreased in zona fasciculata that under permanent nucleus area leads to the increase of nucleocytoplasmic index. Morphometric changes in cells are associated with the decrease of lipid droplets in their cytoplasm. It is confirmed by statistical study on the ultrastructural level (volume density of lipid droplets decreases by 48.85 %). These changes in endocrinocytes of zona fasciculata point to significant release of glucocorticoid hormones into blood and is confirmed by biochemical findings, namely, the cortisol level increases by 1.5 times ( $p=0.0074$ ). Linear proportional associations are revealed between the glucose and cortisol levels  $r=+0.82$  ( $p=0.0244$ ). On the 14<sup>th</sup> day of streptozotocin diabetes mellitus is observed to the increase of morphofunctional activity of adrenal cortex, which is evident in: significant thickening of all its zones; significant increase of endocrinocytes' profile area of all zones and their nuclei; increase of volume density of lipid granules in endocrinocytes of zona fasciculata by 4.73 times respectfully. Blood cortisol level also increases to  $18.27\pm 2.21$  ng/ml on the 14<sup>th</sup> day of experiment by 1.7 times.

**Key words:** adrenal cortex, microcirculatory blood flow, streptozotocin diabetes mellitus.

*Відомості про авторів:*

**Жураківська Оксана Ярославівна** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України;

**Жураківський Віктор Миколайович** – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри акушерства та гінекології імені професора І.Д. Ланового Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України;

**Міськів Василь Андрійович** – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України;

**Дутчак Уляна Михайлівна** – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України;

**Кулинич Галія Богданівна** – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України;

**Ткачук Юрій Любомирович** – кандидат медичних наук, асистент кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України.

*Information about authors:*

**Zhurakivska Oksana Ya.** – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Human Anatomy Ivano-Frankivsk National Medical University, Ministry of Health of Ukraine;

**Zhurakivskiy Viktor M.** – PhD, Assistant professor of Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi Ivano-Frankivsk National Medical University, Ministry of Health of Ukraine;

**Miskiv Vasil A.** – PhD, Assistant professor of Department of Human Anatomy Ivano-Frankivsk National Medical University, Ministry of Health of Ukraine;

**Dutchak Uliana M.** – PhD, Assistant professor of Department of Human Anatomy Ivano-Frankivsk National Medical University, Ministry of Health of Ukraine;

**Kulynych Halija B.** – PhD, Assistant professor of Department of Histology, Cytology and Embryology Ivano-Frankivsk National Medical University, Ministry of Health of Ukraine;

**Tkachuk Yuriy L.** – PhD, Assistant of Department of Neurology and Neurosurgery Ivano-Frankivsk National Medical University, Ministry of Health of Ukraine.

Надійшла 16.04.2019 р.

Рецензент – проф. Хмара Т.В. (Чернівці)