

CHORNIY, Sofiia, DENEFIL, Olga and MIROSHNYK, Viktoriia. Features of liver structural organization in posttraumatic stress disorder. *Journal of Education, Health and Sport*. 2024;70:55689. eISSN 2391-8306.

<https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2024.70.55689>

<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/55689>

The journal has had 40 points in Minister of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 05.01.2024 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical culture sciences (Field of medical and health sciences); Health Sciences (Field of medical and health sciences).

Punkty Ministerialne 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 05.01.2024 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2024;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 18.09.2024. Revised: 21.10.2024. Accepted: 22.10.2024. Published: 25.10.2024.

FEATURES OF LIVER STRUCTURAL ORGANIZATION IN POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER

Olga Volodymyrivna Denefil, Sofia Volodymyrivna Chorniy*, Victoria Andriivna Miroshnyk
I.Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine

*chornij@tdmu.edu.ua

ABSTRACT

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a severe psychological condition resulting from traumatic experiences, leading to long-term physiological changes in the body. It affects mental health and induces hormonal imbalances that disrupt the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, influencing multiple organ systems, including the nervous and cardiovascular systems. While PTSD is often linked with comorbid conditions like depression and anxiety, its effects on the hepatobiliary system are less understood.

Aim. This study aimed to assess PTSD's impact on liver morphology in rats of different sexes and compare the severity of changes between males and females, contributing to the understanding of stress-related physiological effects.

Materials and Methods. The experiment involved 40 Wistar rats (180-200 g, four months old), divided into control and PTSD-induced groups for both sexes. A validated stress induction protocol was used, followed by a thorough morphological analysis of liver specimens fixed in 10% formalin and stained with hematoxylin-eosin. Histopathological evaluation focused on liver architecture, hepatocyte condition, vascular integrity, and cellular organization.

Results. Control animals displayed standard liver structure, while PTSD-induced groups exhibited significant morphological changes, such as dystrophic alterations in hepatocytes, congestion in hepatic veins, and the formation of blood clots. Female rats showed more pronounced changes than males, including hepatocyte swelling and vacuolization, indicating heightened cellular stress and reduced regenerative capacity.

Conclusions. The findings highlight that PTSD-related liver changes were more significant in female rats, emphasizing the importance of considering gender differences in stress-related disorders. These alterations suggest a complex interaction between chronic psychological stress and liver physiology, warranting further research on mechanisms by which PTSD affects the hepatobiliary system and potential therapeutic interventions for at-risk populations.

Key words: posttraumatic stress disorder, morphological changes, hepatocytes, dystrophy, hepatobiliary system, stress, hemodynamic disorders, rats, hypothalamus-pituitary-adrenal axis.

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ПЕЧІНКИ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧНИХ СТРЕСОВИХ РОЗЛАДАХ

Денефіль Ольга Володимирівна, Чорній Софія Володимирівна*,
Мірошник Вікторія Андріївна

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

*chornij_sofvol@tdmu.edu.ua

АНОТАЦІЯ

Посттравматичний стресовий розлад є серйозним психологічним станом, що виникає внаслідок пережитих травматичних подій, який може призводити до довготривалих змін у фізіологічних процесах організму. Посттравматичний стресовий розлад викликає гормональні порушення, впливаючи на вісь гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, а також на експресію генів, що сприяє зміні роботи нервової, серцево-судинної й ендокринної систем. Посттравматичний стресовий розлад часто супроводжується коморбідними захворюваннями, такими як депресія і порушення серцево-судинної системи, проте його вплив на гепатобіліарну систему вивчено недостатньо.

Мета. Метою дослідження було оцінити вплив посттравматичного стресового розладу на морфологічний стан печінки щурів різної статі та порівняти вираженість змін у самців і самиць.

Матеріали і методи. Експеримент проведено на 40 щурах лінії Вістар, масою 180-200 г, віком 4 місяці, поділених на чотири групи: контрольні та експериментальні групи самців і самиць. Модель посттравматичного стресового розладу створювали, після чого проводили морфологічний аналіз печінки. Зразки фіксували в 10% формаліні, обробляли та фарбували гематоксиліном-еозином, з подальшим мікроскопічним дослідженням і фотографуванням.

Результати. У контрольних тварин спостерігалася характерна структура печінки з помірним вмістом сполучної тканини. В групах з посттравматичним стресовим розладом виявлено дистрофічні зміни в гепатоцитах, виражене повнокрів'я печінкових вен, утворення тромбів і лімфогістіоцитарну інфільтрацію. У самиць спостерігалися більш виражені зміни, такі як набряк, вакуолізація гепатоцитів і порушення

структурної організації балок. Також виявлено зниження кількості двоядерних клітин, що вказує на знижену мітотичну активність.

Висновки. Морфологічні зміни в печінці, викликані посттравматичним стресовим розладом, виявилися більш вираженими у самиць щурів, що свідчить про їхню підвищену чутливість до стресу. Виявлені зміни включали дистрофію гепатоцитів, порушення кровообігу й гомеостазу, що вказує на необхідність подальших досліджень для розуміння механізмів впливу посттравматичного стресового розладу на гепатобіліарну систему та потенційні відмінності між статями.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, морфологічні зміни, гепатоцити, дистрофія, гепатобіліарна система, стрес, гемодинамічні порушення, щурі, вісь гіпоталамус-гіпофіз-наднирники

Вступ. Постійні перевтома, тривожність та довгостроковий стрес виснажують організм, шкодять фізичному стану, можуть стати тригером депресії, розвитку посттравматичного стресового розладу (ПТСР) [4, 5, 13]. ПТСР - це специфічна клінічна форма порушення процесу посттравматичної стресової адаптації. Особливістю цього розладу є тенденція з часом ставати більш вираженим [6, 7].

Вченими проводилось багато генетичних досліджень тригерів травм. Вони зводяться до того, що ПТСР викликає гормональні зміни, пов'язані з віссю гіпоталамус-гіпофіз-наднирники та експресію певних генів [8, 7, 13,14]. Особливо чутливими є нервова, серцево-судинна система, ендокринна системи організму.

ПТСР негативно впливає на фізичне та психологічне благополуччя людини [8] та супроводжується коморбідними психічними та фізичними патологіями, такими як депресія, серцево-судинні та ендокринні захворювання [10-12, 14-16]. Відомо про вплив

ПТСР на ментальне здоров'я людини проте, недостатньо даних про вплив на інші органи та системи, а зокрема на гепатобіліарну [17,18].

Мета роботи: дослідження впливу ПТСР на морфологічний стан печінки щурів різної статі.

Матеріали та методи дослідження. Досліди виконано на 40 щурах лінії Вістар різної статі, масою 180-200 г, віком 4 місяці. Їх утримували на стандартному харчовому раціоні віварію з вільним доступом до води для пиття. Щурів розділили на 4 групи: самці та самиці у рівній кількості – контроль самці (I), контроль самиці (II), ПТСР-самці (III), ПТСР-самиці (IV).

Морфологічне дослідження печінки проводили за загальноприйнятою методикою шляхом забору матеріалу для світлооптичного дослідження [1]. Зразу ж після видалення печінки вирізали із її середньої частини шматочки для мікроскопічного дослідження. Матеріал фіксували протягом 2–3 днів у 10% розчині нейтрального формаліну з триразовою зміною фіксатора, потім зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації та заливали у парафінові блоки. Мікротомні зрізи товщиною 5 мкм забарвлювали гематоксилін-еозином. Мікроскопічне дослідження препаратів проводили з використанням світлового мікроскопу «Nicon Eclipse Ci» (виробництво Японія), із застосуванням об'єктивів x 4, 10, 20 та окуляра x 10. Фотографували гістологічні препарати камерою Sigeta (виробництво Японія).

Результати дослідження та їх обговорення. У печінці контрольних груп щурів прослідковувалася характерна часточкова структура. Міжчасточкові сполучнотканинні перегородки були слабо виражені й мало помітні. Прошарки пухкої сполучної тканини добре візуалізувалися тільки в зоні порталних трактів, саме там, де проходять міжчасточкові гілки печінкової ворітної вени, печінкової артерії, міжчасточкова жовчна протока та лімфатичні капіляри. У сполучній тканині навколо порталних тріад візуалізувалися здебільшого фібробласти, була невелика кількість лімфоцитів і гістіоцитів. Просвіти артерій були округлої форми, без еритроцитів, просвіти вен – неправильно овальної форми, незначно кровонаповнені. Міжчасточкові жовчні протоки вистелені призматичним епітелієм, без особливостей, просвіти лімфатичних судин в межах норми.

У часточці гепатоцити формували печінкові балки, які радіально розходяться від центральної вени до периферії. Цитоплазма більшої частини гепатоцитів була рівномірно забарвлена, еозинофільна. Відмічена нормохромія ядер гепатоцитів,

спостерігалися двоядерні гепатоцити, що вказує на їх мітотичний поділ. У центрі печінкових часточок видно розташовані незначно повнокровні центральні вени. Між печінковими балками визначалися просвіти нерівномірно кровонаповнених синусоїдних капілярів. Зустрічалися клітини Купфера, ліпоцити та поодинокі великі гранулярні лімфоцити. У тварин, які зазнали ПТСР (рис. 1) спостерігалися дистрофічні зміни гепатоцитів, повнокрів'я печінкової вени. У середині вен відмічається організація тромбів з проростанням їх сполучною тканиною. Відмічено розростання сполучної тканини навколо вен, ознаки лімфогістіоцитарної інфільтрації. Місцями спостерігалася втрата чітко вираженої балкової структури печінки. Зустрічалися поодинокі двоядерні гепатоцити. Відмічено діapedез еритроцитів з капілярного русла у навколишні тканини.

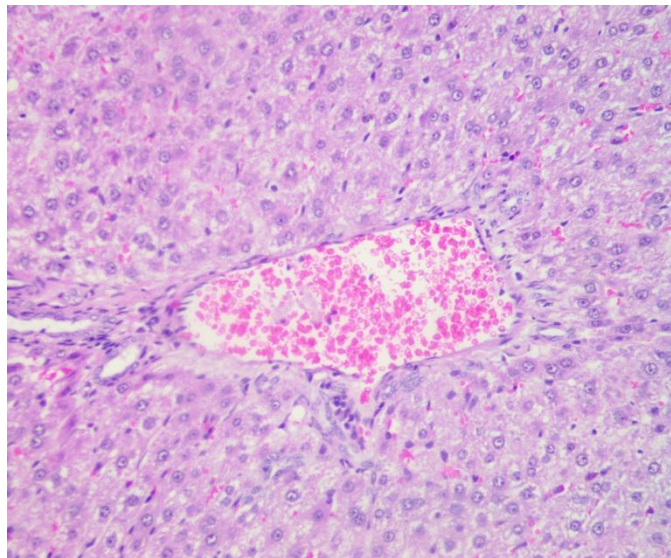


Рисунок 1. Печінка самця з ПТСР. Дистрофічні зміни гепатоцитів, повнокров'я печінкової вени. Забарвлення гематоксиліном-еозином х 40.

У самиць визначалися більш виражені дистрофічні зміни печінки (рис. 2). Ядра гепатоцитів мали різне забарвлення, місцями була порушена балкова організація печінки, значно зменшувалася кількість двоядерних клітин.

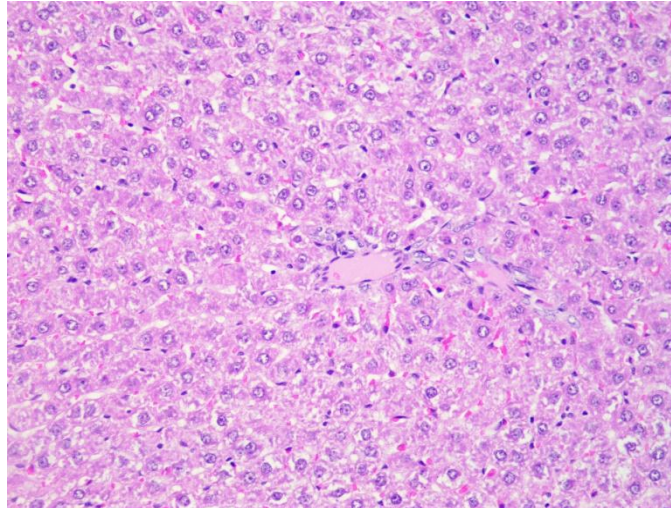


Рисунок 2. Печінка самиці з ПТСР. Дистрофічні зміни гепатоцитів. Забарвлення гематоксилином-еозином x 40.

Спостерігалися дистрофічні зміни гепатоцитів, нерівномірне кровонаповнення судинного русла (рис. 3). Визначався набряк гепатоцитів, і їх вакуолізація.

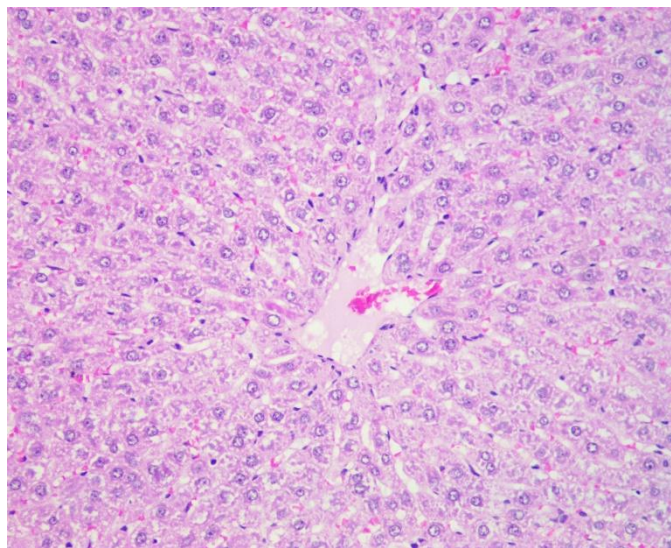


Рисунок 3. Печінка самця з ПТСР. Дистрофічні зміни гепатоцитів, нерівномірне кровонаповнення судинного русла. Забарвлення гематоксилином-еозином x 40.

В окремих мікропрепаратах спостерігалися крім дистрофічних змін гепатоцитів, помірно виражена лімфогістіоцитарна інфільтрація портального тракту, повнокров'я центральної вени (рис. 4). При цьому була виражено порушена балкова структура печінки.

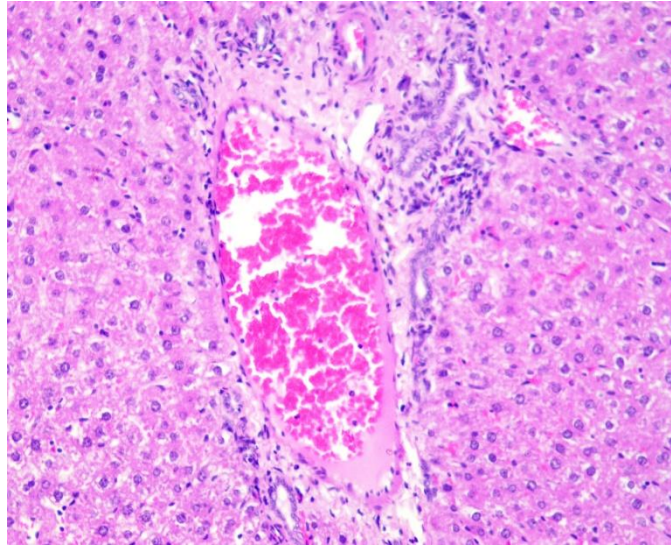


Рисунок 4. Печінка самиці з ПТСР. Дистрофічні зміни гепатоцитів, помірно виражена лімфогістіоцитарна інфільтрація портального тракту, повнокров'я центральної вени. Забарвлення гематоксиліном-еозином х 40.

У окремих препаратах, крім дистрофічних змін, була виражена дисконкомплексія печінкових балок, зменшувалося число двоядерних гепатоцитів (рис. 5).

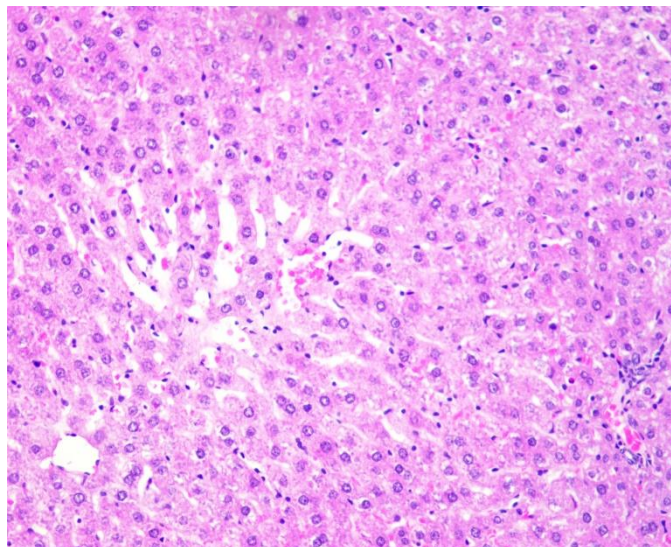


Рисунок 5. Печінка самиці з ПТСР. Дистрофічні зміни гепатоцитів, дисконкомплексія печінкових балок. Забарвлення гематоксиліном-еозином х 40.

Були виражені гемодинамічні розлади.(рис. 6).

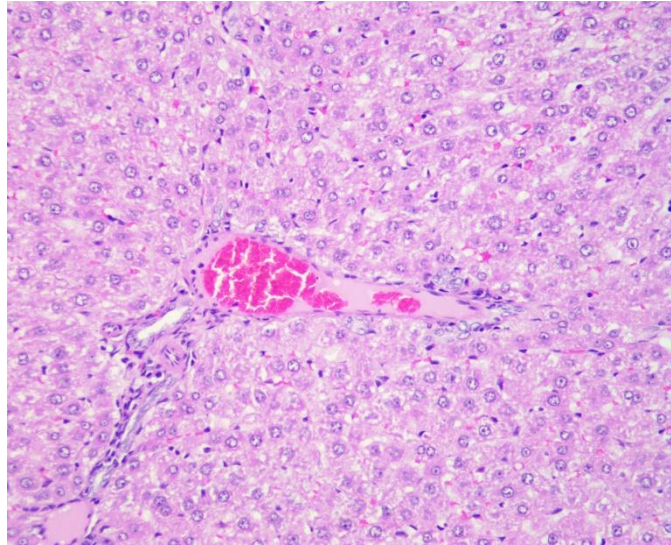


Рисунок 6. Печінка самиці з ПТСР. Дистрофічні зміни гепатоцитів, гемодинамічні розлади. Забарвлення гематоксилином-еозином x 40.

Усі виявлені зміни були більш виражені у самиць. Отже, виявлені зміни вказують на дистрофію гепатоцитів, гемодинамічні розлади, порушення системи гемостазу.

В літературних джерелах наявні дані про наслідки впливу гострого та хронічного стресу на печінку щурів в експерименті [3, 4, 7, 19, 20]. Так, при експериментальній моделі відтворення гострого іммобілізаційного стресу шляхом атравматичного підвішування за шийну складку щурів протягом 6-ти годин у печінці піддослідних тварин виникає повнокров'я міжчасточкових та центральних вен, явища тромбозу, застою крові та складжування еритроцитів у синусоїдних капілярах, різке розширення перисинусоїдних просторів, незначна периваскулярна змішаноклітинна інфільтрація, явища каріопікнозу, гідропічної дистрофії та фокального колікваційного некрозу в окремих гепатоцитах [2, 6, 12]. Стрес індукує як поведінкові, так і біологічні реакції, які активують вісь гіпоталамус–гіпофіз–наднирники, що призводить до підвищення рівня кортизолу та прозапальних біомаркерів, які можуть бути залучені до розвитку метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки [7, 8, 13].

Висновок. У результаті дії ПТСР відмічено морфологічні зміни печінки, що мали більш виражені ознаки у самиць. Отже, виявлені зміни вказують на дистрофію гепатоцитів, гемодинамічні розлади, порушення системи гемостазу.

Перспективи подальших досліджень включають вивчення механізмів, за допомогою яких ПТСР впливає на гепатобіліарну систему, і дослідження потенційних

терапевтичних втручань для груп ризику, враховуючи складну взаємодію між хронічним психологічним стресом і фізіологією печінки.

Авторський внесок

Денефіль О.В. - А, В, F; denefil@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3606-5215>

Чорній С.В. - В, D,C; chornij_sofvol@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2718-5191>

Мірошник В.А. - D, E, C; miroshnyk_vikand@tdmu.edu.ua

А – Концепція та дизайн роботи

В – Збір та аналіз даних

С – Відповідальність за статистичний аналіз

D – Написання статті

E – Критичний огляд

F – Остаточне затвердження статті.

Усі автори прочитали та погодились з опублікованою версією рукопису.

Заява Інституційної контрольної ради

Робота виконана за міжнародними біоетичними принципами, відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986 р.). Дослідження проводилося відповідно до рекомендацій Гельсінської декларації та схвалено з інституційним комітетом з етики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.

Заява про доступність даних

Набори даних для цього дослідження можна знайти у автора для листування за розумним запитом.

Заява про фінансування

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

Заява про конфлікт інтересів

Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів.

Література.

1.

1. Гістологія. Цитологія. Ембріологія: підручник для студентів вищих навчальних закладів МОЗ України / за ред. ОД Луцика, ЮБ Чайковського. – Вінниця : Нова Книга, 2020. – 496 с.
2. Коваль ТВ, Іщук ТВ, Расцька ЯБ, Савчук ОМ, Остапченко ЛІ. Вміст молекул середньої маси та олігопептидів у крові та тканинах щурів за умов розвитку кислотного опіку стравоходу. Біологічні системи. 2015;7(2):143-148.
3. Курінна ОГ. Вплив стресогенних чинників на перебіг метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки. Сучасна гастроентерологія. 2023;130(2):69-73.
4. Крук ІМ, Григус ІМ. Сучасний погляд на психологічну реабілітацію військовослужбовців з посттравматичним стресовим розладом. Rehabilitation & Recreation. 2023;(15):50-56.
5. Лагутіна С, Суббота С. Особливості функціонування пам'яті під час травматичних подій. PMGP. 2020;5(1):e0501249.
6. Пустовойт М, Краснопольська І, Панчишин М, Пушко А, Дзівак К, Ромаш І. Досвід використання арипіпразолу у комплексному лікуванні ПТСР внаслідок війни в Україні. PMGP. 2023;8(1):e0801408.
7. Филенко БМ, Винник НІ, Коптев ММ, Проскурня СА, Кислий ВФ. Відтворення експериментальної моделі впливу на печінку гострого стресу шляхом фіксації щурів за шийну складку. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(1):52-55.
8. Чабан ОС, Хаустова ОО. Медико-психологічні наслідки дистресу війни в Україні: що ми очікуємо та що потрібно враховувати при наданні медичної допомоги? Український медичний часопис. 2022;150(4):1-11.
9. Fadieienko GD, Chereliuk NI, Galchinskaya VY. RATIO of main phylotypes of gut microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease depending on the body mass index. Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland). 2021;74 (3 cz 1):523-8.
10. Ferro D, Baratta F, Pastori D, et al. New insights into the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: gut-derived lipopolysaccharides and oxidative stress. Nutrients. 2020;12(9):2762.

11. Liu W, Han X, Zhou X, et al. Brain derived neurotrophic factor in newly diagnosed diabetes and prediabetes. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2016;429:106-13.
12. Liu N, Zhang F, Wei C, Jia Y, Shang Z, Sun L, Wu L, Sun Z, Zhou Y, Wang Y, Liu W. Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: Gender differences matter. *Psychiatry Research*. 2020;287.
13. Mason BN, Kallianpur R, Price TJ, Akopian AN, Dussor GO. Prolactin signaling modulates stress-induced behavioral responses in a preclinical mouse model of migraine. *Headache*. 2022;62(1):11-25.
14. Denefil O, Chorniy S, Romanovych V, Levkiv M, Chornij N, Tverdokhlib N, Gryniuka I. Morphological changes of the hepatobiliary system and salivary glands under the influence of stress. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023 Dec 21;48(1):186-96. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.48.01.013>
15. Boitsaniuk S, Chorniy S, Manashchuk N, Chornij N, Pohoretska K, Patskan L, Levkiv M. Oral cavity health and remedy options to stimulate epithelization of oral mucosa. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023 May 9;27(1):53-65. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.27.01.005>
16. Manaschuk NV, Chorniy NV, Chorniy AV, Zaliznyk MS. Changes in microbiocenosis of design and periodontal pockets in patients with parodont diseases on the background of different pathology of the gastrointestinal tract. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017 Aug 31;7(8):1127-34. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1000974>
17. Dzordzo Y, Andreychyn S. Search for a way to improve the serum albumin binding function and the functional state of the liver when hypertension combined with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022 Jan 11;12(1):55-64. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.01.005>
18. Chaykivska EF. Endocrine status of adolescent girls with non-alcoholic fatty liver disease and obesity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020 Jun 30;10(6):434-44. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.06.045>
19. Polovynko IS, Zukow W. Variety of immune responses to chronic stress in rats male. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016 Dec 31;6(12):843-56. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.248102>

20. Zajats LM, Polovynko IS, Zukow W. Features neuro-endocrine support diversity of immune responses to chronic stress in male rats. Journal of Education, Health and Sport. 2017 Feb 1;7(3):97-105. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.266439>

References

1. Stoika R. Histology, cytology & embryology: a textbook for students of higher educational institutions of the ministry of health of ukraine / edited by O D Lutsyk, Yu. B. Tchaikovsky. Vinnytsia : NOVA KNYHA 2020. 496 P. : IL. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]. 2021Jun.10 [cited 2024Oct.21];64(1). Available from: <https://mspsss.org.ua/index.php/journal/article/view/493>
2. T. V. Koval, T. V. Ishchuk, Y. B. Rayetska, A. N. Savchuk, L. I. The middle mass molecules and oligopeptides content in rat blood and tissues under the acid esophagus burn conditions OstapchenkoBiological systems. 2015;7(2):143-148.
3. Kurinna OG. The influence of stressogenic factors on the course of metabolically associated fatty liver disease. Modern gastroenterology. 2023;130(2):69-73. <https://doi.org/10.30978/MG-2023-2-69>
4. Kruk I.M., Grygus I.M. A modern view of psychological rehabilitation of military personnel with post-traumatic stress disorder. Rehabilitation & Recreation. 2023;(15):50-56. <https://doi.org/10.32782/2522-1795.2023.15.6>
5. Lahutina C, Subbota C. Specific features of memory functioning during traumatic events. PMGP [Internet]. 2020 Jan. 24 [cited 2024 Oct. 21];5(1):e0501249. Available from: <https://grobid.e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/249>
<https://doi.org/10.26766/pmgp.v5i1.249>
6. Pustovoyt M, Krasnopolska I, Panchyshyn M, Pushko A, Dzivak K, Romash I. Experience of using aripiprazole in complex treatment of PTSD due to the war in Ukraine. PMGP. 2023;8(1):e0801408. <https://doi.org/10.26766/pmgp.v8i1.408>
7. Filenko BM, Vynnyk NI, Koptev MM, Proskurnya SA, Kyslyi VF. The Cervical Fold Suspension Model of Acute Stress in Rats and its Effect on the

- Liver. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2021;6(1):52-55.
<https://doi.org/10.26693/jmbs06.01.052>
8. Chaban OS, Haustova OO. Medical and psychological consequences of war distress in Ukraine: what do we expect and what should be taken into account when providing medical aid? *Ukrainian medical journal*. 2022;150(4):1-11.
<https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.150.232297>
 9. Fadieienko GD, Chereliuk NI, Galchinskaya VY. RATIO of main phylotypes of gut microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease depending on the body mass index. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland)*. 2021;74 (3 cz 1):523-8.
<https://doi.org/10.36740/WLek202103126>
 10. Ferro D, Baratta F, Pastori D, et al. New insights into the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: gut-derived lipopolysaccharides and oxidative stress. *Nutrients*. 2020;12(9):2762. <https://doi.org/10.3390/nu12092762>
 11. Liu W, Han X, Zhou X, et al. Brain derived neurotrophic factor in newly diagnosed diabetes and prediabetes. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2016;429:106-13.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.04.002>
 12. Liu N, Zhang F, Wei C, Jia Y, Shang Z, Sun L, Wu L, Sun Z, Zhou Y, Wang Y, Liu W. Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: Gender differences matter. *Psychiatry Research*. 2020;287.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112921>
 13. Mason BN, Kallianpur R, Price TJ, Akopian AN, Dussor GO. Prolactin signaling modulates stress-induced behavioral responses in a preclinical mouse model of migraine. *Headache*. 2022;62(1):11-25. <https://dx.doi.org/10.1111/head.14248>
 14. Denefil O, Chorniy S, Romanovych V, Levkiv M, Chornij N, Tverdokhlib N, Gryniuka I. Morphological changes of the hepatobiliary system and salivary glands under the influence of stress. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023 Dec 21;48(1):186-96. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.48.01.013>
 15. Boitsaniuk S, Chorniy S, Manashchuk N, Chornij N, Pohoretska K, Patskan L, Levkiv M. Oral cavity health and remedy options to stimulate epithelization of oral mucosa. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023 May 9;27(1):53-65.
<http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.27.01.005>
 16. Manaschuk NV, Chorniy NV, Chorniy AV, Zaliznyk MS. Changes in microbiocenosis of design and periodontal pockets in patients with parodont

- diseases on the background of different pathology of the gastrointestinal tract. Journal of Education, Health and Sport. 2017 Aug 31;7(8):1127-34. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1000974>
17. Dzordzo Y, Andreychyn S. Search for a way to improve the serum albumin binding function and the functional state of the liver when hypertension combined with non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Education, Health and Sport. 2022 Jan 11;12(1):55-64. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.01.005>
 18. Chaykivska EF. Endocrine status of adolescent girls with non-alcoholic fatty liver disease and obesity. Journal of Education, Health and Sport. 2020 Jun 30;10(6):434-44. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.06.045>
 19. Polovynko IS, Zukow W. Variety of immune responses to chronic stress in rats male. Journal of Education, Health and Sport. 2016 Dec 31;6(12):843-56. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.248102>
 20. Zajats LM, Polovynko IS, Zukow W. Features neuro-endocrine support diversity of immune responses to chronic stress in male rats. Journal of Education, Health and Sport. 2017 Feb 1;7(3):97-105. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.266439>