

УДК [591.147.1+612.086.2]:616.718.5-089.849

DOI: 10.29039/2224-6444-2023-13-3-35-43

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФОЛЛИКУЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС ПОСЛЕ 60-ТИ СУТОЧНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ И МОДЕЛИРОВАНИЯ ПЕРЕЛОМА БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЕЙ

Морозов В. Н.¹, Лузин В. И.²

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства высшего образования и науки РФ, ул. Победы, 85, 308015, г. Белгород, Россия

²ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Министерства здравоохранения РФ, 291045, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1 г, Луганск, Россия

Для корреспонденции: Морозов Виталий Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», e-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

For correspondence: Morozov V. N., PhD, Belgorod National Research University, e-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

Information about authors:

Morozov V. N., <https://orcid.org/0000-0002-1169-4285>

Luzin V. I., <https://orcid.org/0000-0001-8983-2257>

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить морфологические изменения фолликулов щитовидной железы после 60-ти суточного воздействия бензоата натрия и моделирования перелома большеберцовых костей. Материал и методы. Девяносто белых крыс были распределены на три группы. Контрольную группу составили животные, которым ежедневно шестьдесят суток вводили физиологический раствор, а затем моделировали перелом большеберцовых костей путём нанесения сквозного циркулярного дефекта. В экспериментальных группах в аналогичных условиях вводили раствор бензоата натрия в дозах 500 или 1000 мг/кг. Изучение гистологического строения щитовидной железы проводили методом световой микроскопии с последующей морфометрией фолликулов. Результаты. В экспериментальных группах выявлены изменения морфологии фолликулов и тироцитов. Определяются фолликулы неправильной формы, пустые или растянутые коллоидом и слущенными тироцитами в просвете. В стенке фолликула преобладают клетки кубической формы, появляются куполообразные клетки с вакуолизированной цитоплазмой. По сравнению с контрольной группой, высота тироцитов увеличивается на 15 сутки на 4,27% в центре органа и с 3 по 24 сутки на 4,66%-3,92% на периферии (доза 500 мг/кг) и с 3 по 24 сутки на 6,68%-5,91% и с 3 по 45 сутки на 6,20%-6,09% соответственно (доза 1000 мг/кг). Просвет-эпителиальный индекс уменьшается на 3 сутки на 7,59% в центре органа и с 3 по 45 сутки на 6,40%-4,13% на периферии (доза 500 мг/кг) и соответственно с 3 по 24 сутки на 9,23%-7,55% и с 3 по 45 сутки на 8,97%-5,38% (доза 1000 мг/кг). Заключение. Выявленные изменения гистологического строения и морфометрических параметров фолликулов дозозависимы, сглаживаются до контрольных значений к 24 суткам при воздействии бензоата натрия в дозе 500 мг/кг, однако, продолжают регистрироваться и на 45 сутки при увеличении вводимой дозы до 1000 мг/кг/сутки.

Ключевые слова: щитовидная железа, фолликулы, бензоат натрия, перелом, большеберцовые кости, гистоморфометрия.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE THYROID GLAND FOLLICLES IN RATS AFTER A 60-DAY EXPOSURE TO SODIUM BENZOATE AND MODELING OF TIBIAE FRACTURE

Morozov V. N.¹, Luzin V. I.²

¹Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

²Saint Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia

SUMMARY

Aim. To study the morphological changes of thyroid gland follicles after 60 days of exposure to sodium benzoate and modeling of tibiae fracture. Material and methods. Ninety white male rats were divided into three groups. The control group consisted of animals that were injected with saline solution daily for sixty days, and then a fracture of the tibiae was modeled by applying a defect. In the experimental groups, a solution of sodium benzoate was administered at doses of 500 or 1000 mg/kg under similar conditions. The study of the histological structure of the thyroid gland was performed by light microscopy followed by follicles morphometry. Results. The changes in the morphology of follicles and thyrocytes were revealed in the rats of experimental groups. Irregularly shaped follicles, empty or stretched by colloid with desquamated thyrocytes in lumen are found. Cubic cells predominate in the wall of the follicle, dome-shaped cells with vacuolated cytoplasm appear. The height of thyrocytes, compared with the control group, increases on 15th day by 4,27% in the center of the organ and from 3rd to 24th days by 4,66%-3,92% in the periphery (dose 500 mg/kg) and from 3rd to 24th days by 6,68%-5,91% and from 3rd to 45th days by 6,20%-6,09% respectively (dose 1000 mg/kg). The lumen-epithelial index decreases on 3rd day by 7,59% in the center of the organ and from 3rd to 45th days

by 6,40%-4,13% in the periphery (dose 500 mg/kg) and from 3rd to 24th days by 9,23%-7,55% and from 3rd to 45th days by 8,97%-5,38% respectively (dose 1000 mg/kg). Conclusion. The revealed changes in the histological structure and morphometric parameters of the follicles are dose-dependent, smoothed out to control values up to 24th day when exposed to sodium benzoate at a dose of 500 mg/kg, however still record on the 45th day with an increase in the administered dose to 1000 mg/kg.

Key words: thyroid gland, follicles, sodium benzoate, fracture, tibiae, histomorphometry.

В настоящее время, одним из наиболее широко используемых консервантов в индустрии производства продуктов питания является бензоат натрия, что связано с его высокой эффективностью в отношении снижения активности грибков и бактерий. Кроме пищевой промышленности, этот консервант также находит применение в фармацевтической отрасли как составной компонент косметических средств, средств личной гигиены и оболочек лекарственных препаратов [1]. Остается дискуссионным вопрос о том, является ли бензоат натрия полностью безопасным для здоровья человека, поскольку согласно источникам литературы описаны некоторые его побочные эффекты. Так, по одним данным известно, что бензоат натрия повышает чувствительность организма к сенсибилизирующим агентам и провоцирует приступы астмы, ринитов, а также развитие крапивницы, а по другим – установлено его генотоксическое действие в культуре лимфоцитов крови, повреждающее действие на гепатоциты и нефроциты, что сопровождается повышением в крови ферментов-специфических маркеров этих клеток [2; 3]. Следует также отметить и такие положительные стороны данного вещества как способность усиливать эффект медикаментозного лечения в комбинации с другими препаратами таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, некоторых форм шизофрении, а также печеночной энцефалопатии, сопровождающейся повышением уровня аммиака в крови [4-7]. Вышеизложенное позволяет сделать заключение, что продолжение изучения механизмов влияния этой пищевой добавки на организм приведет к открытию новых, ещё не установленных его эффектов.

Травмы, как физические факторы, в процессе онтогенеза сопровождают каждого человека, а изучение механизмов адаптации организма в периоде после них является важным с целью оптимизации лечения, ускорения восстановления здоровья человека и его работоспособности. Ключевую роль в регуляции процессов, связанных с восстановлением структуры поврежденных травмой тканей, в том числе и костной, играют железы внутренней секреции, в частности щитовидная железа [8]. В ранние сроки после перелома кости уровень тироксина в плазме крови, в большинстве случаев, снижается, а также угнетается процесс его дейодинации и образование трийодтиронина. Данные гормональные измене-

ния свидетельствуют о том, что тироциты щитовидной железы на травму реагируют снижением функциональной активности, что по данным литературы, связано с необходимостью сокращения энергозатрат организма за счёт снижения активности процессов анаболизма [8]. При этом, к поздним стадиям остеогенеза постепенно увеличивается активность парафолликулярных клеток в отношении синтеза и секреции кальцитонина, стимулирующего выработку остеобластами остеоида и его минерализацию [9].

Если данные о характере изменений морфофункционального состояния тироцитов после травмы кости имеются в литературе, то остаётся полностью не изученным вопрос о том, как предшествующее травме длительное поступление пищевых добавок, в частности бензоата натрия влияет на реакцию данных клеток на действие физического фактора.

Цель исследования – изучить морфологические изменения фолликулов щитовидной железы после 60-ти дневного введения бензоата натрия в различных дозах и моделирования перелома в большеберцовых костях крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из 90 белых половозрелых крыс-самцов массой 200-210 г. были сформированы 3 группы (Табл. 1).

Содержание и манипуляции над животными проводились в соответствии с правилами содержания экспериментальных животных, установленных Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза [11]. Протокол исследования утверждён на заседании комиссии по биоэтике ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», протокол №2 от 25.03.2022 г. Животных умерщвляли при помощи летальной дозы диэтилового эфира на 3, 10, 15, 24 и 45 суток после 60-ти суточного воздействия бензоата натрия. Для световой микроскопии щитовидная железа обрабатывалась согласно стандартной процедуре гистологической проводки. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином, а также по Ван Гизону. Для анализа срезов, получения фотоснимков, замеров структурных компонентов железы применялся аппаратный комплекс, состоящий из персонального компьютера с программным обеспечением «Nis-Elements BR 4.60.00»,

Таблица 1. Распределение лабораторных животных на группы.
Table 1. Distribution of laboratory animals into groups.

Название группы	Воздействие
Группа К+Д (30 особей)	Животные получали внутривенно 1 мл изотонического раствора натрия хлорида ежедневно 60 суток, после чего бором производился сквозной циркулярный дефект на границе проксимального эпифиза и диафиза обеих большеберцовых костей [10].
Группа БН1+Д (30 особей)	В данной группе условия эксперимента соответствуют таковым в группе К+Д, однако вместо физиологического раствора крысы получали эквивалентный объем бензоата натрия в дозе 500 мг/кг массы тела.
Группа БН2+Д (30 особей)	Условия эксперимента аналогичны группе БН1+Д, но доза бензоата натрия увеличена до 1000 мг/кг

микроскопа «Nikon Eclipse Ni» и цифровой камеры «Nikon DS-Fi3» (Nikon Corporation, Japan). Анализировались все срезы, присутствующие на гистологическом препарате. В каждом фолликуле с полостью в сечении, выбранным случайным образом на 10 участках среза измерялся внутренний диаметр (ВДФ), высота тироцитов (ВТ), в центре и на периферии доли щитовидной железы, а затем вычислялся просвет-эпителиальный индекс (ПЭИ) (отношение внутреннего диаметра к высоте тироцитов). В тироците измерялась площадь, занимаемая ядром (ПЯТ) и цитоплазмой (ПЦТ) и высчитывался показатель, характеризующий функциональную активность клетки – ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО).

Обработку числовых значений осуществляли при помощи компьютерных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA) и Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft, USA). Для оценки типа распределения признаков использовали критерий Шапиро-Уилка. В случаях нормального распределения для сравнения средних величин использовали Т-критерий Стьюдента, а в случаях не нормального – непараметрический U-критерий Манна-Уитни (в таблицах ниже данные приведены в виде $M \pm SE$ и $Me (Q1; Q2)$ соответственно). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, при сравнении нескольких групп между собой применяли поправку Бонферрони на множественность сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе БН1+Д на 3, 10 и 15 сутки эксперимента преобладают фолликулы средних и малых размеров, выстланные, преимущественно, однослойным кубическим эпителием (однослойный плоский эпителий или призматические клетки встречаются в единичных фолликулах). После проведения гистоморфометрии установлено, что в данной группе ВТ увеличивается, по сравнению с аналогичным показателем группы К+Д, на 15 сутки на 4,27% ($p=0,048$) в центральной части

щитовидной железы и с 3 по 24 сутки на 4,66% ($p=0,048$), 5,11% ($p=0,027$), 4,52% ($p=0,003$), 3,92% ($p=0,045$) в периферической части. Тироциты имеют разную морфологию. Некоторые из них содержат светлую цитоплазму с темным круглой формы или уплощенным ядром, другие имеют ячеистый вид цитоплазмы с круглым или овальным ядром, встречаются единичные куполообразные клетки в стенке фолликула, а в некоторых полостях фолликулов группами или поодиночке располагаются слущенные эпителиоциты. В коллоиде определяются немногочисленные резорбционные вакуоли разных размеров. Некоторые фолликулы имеют неправильную форму или в них практически полностью отсутствует коллоид. Встречаются мелкие фолликулы, расположенные небольшими группами, значительно растянутые коллоидом. Фолликулы плотно прилегают друг к другу. К 24 суткам эксперимента часто встречаются фолликулы средних, реже крупных размеров, в большинстве случаев, неправильной формы, содержащие следы коллоида. В некоторых из них выявляются клетки кубической или призматической формы, со светлой или вакуолизированной цитоплазмой и куполообразной апикальной поверхностью. В поле зрения определяются фолликулы со следами коллоида, а некоторые из них растянуты эозинофильным коллоидом. Между фолликулами визуализируются щелевидные пространства с капиллярами, заполненными эритроцитами. К 45 суткам увеличивается количество фолликулов с призматическими клетками, в коллоиде появляются резорбционные вакуоли. Встречаются единичные фолликулы с плоскими клетками в центре и на периферии органа. Уменьшается количество фолликулов неправильной формы, а также клеток с измененной цитоплазмой. Из-за увеличения ВТ ПЭИ уменьшается, по сравнению с аналогичным параметром группы К+Д, на 3 сутки на 7,59% ($p=0,03$) в центре органа и с 3 по 45 сутки на 6,40% ($p=0,010$), 7,13%

($p=0,027$), 6,75% ($p=0,014$), 5,27% ($p=0,036$), 4,13% ($p=0,040$) на периферии. ПЦТ увеличивается с 3 по 10 сутки на 4,73% ($p=0,025$) и 3,65% ($p=0,037$) в центральной части железы, а ЯЦО тироцитов уменьшается на 24 сутки на 4,81% ($p=0,010$) в периферической части.

В группе БН2+Д на 3, 10 и 15 сутки эксперимента наблюдается аналогичная тенденция изменений, как и в предыдущей группе, но при этом есть некоторые особенности. Так, выявляются фолликулы с наличием как кубических, так и призматических тироцитов. Причем, они имеют куполообразный апикальный конец и мелкоячеистую цитоплазму. Гистоморфометрическое исследование показало, что ВТ была больше аналогичного параметра группы К+Д с 3 по 24 сутки на 6,68% ($p=0,028$), 6,37% ($p=0,004$), 6,56% ($p=0,009$), 5,91% ($p=0,018$) и с 3 по 45 сутки на 6,20% ($p=0,01$), 6,43% ($p=0,006$), 6,80% ($p=0,001$), 6,09% ($p=0,006$), 3,21% ($p=0,022$) в центре и на периферии железы соответственно. ВДФ уменьшается на 3 сутки на 3,24% ($p=0,040$) и 3,39% ($p=0,046$) в центральной и периферической части органа, а ПЭИ – с 3 по 24 сутки на 9,23% ($p=0,001$), 9,13% ($p=0,013$), 8,85% ($p=0,033$), 7,55% ($p=0,042$), 5,79% ($p=0,05$) в центре и с 3 по 45 сутки на 8,97% ($p=0,002$), 8,99% ($p=0,010$), 9,47% ($p=0,004$), 8,51% ($p=0,007$), 5,38% ($p=0,013$) на периферии щитовидной железы соответственно. Многие фолликулы пустые или частично заполненные коллоидом неоднородной консистенции, а также нередко выявляются случаи наличия в их полости слущенных эпителиоцитов. К 24 суткам в некоторых фолликулах определяются скопления эритроцитов, а между фолликулами выявлен участок, содержащий, кроме тироцитов, лимфоциты. В поле зрения визуализируются фолликулы с однослойным плоским эпителием, при этом преобладают фолликулы средних и крупных размеров (Рис. 1). К 45 суткам выявляются фолликулы с плоским эпителием, заполненные десквамированными клетками, в коллоиде, при этом, появляются резорбционные вакуоли. Фолликулы выстланы, преимущественно, однослойным кубическим эпителием. В поле зрения определяется меньше клеток с изменённой цитоплазмой. При морфометрии установлено, что ПЦТ увеличивается с 3 по 15 сутки на 7,47% ($p=0,002$), 6,99% ($p=0,002$), 6,19% ($p=0,023$) в центре и на 10, 24 сутки на 5,39% ($p=0,042$), 4,54% ($p=0,007$) на периферии, а ЯЦО тироцитов уменьшается с 3 по 24 сутки на 9,47% ($p=0,002$), 9,55% ($p<0,001$), 9,27% ($p=0,007$), 7,58% ($p=0,039$) и на 7,77% ($p=0,017$), 7,98% ($p=0,024$), 7,14% ($p=0,043$), 7,73% ($p=0,003$) соответственно (Табл. 2, Табл.3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В более ранней работе было установлено, что использование бензоата натрия в разной концентрации ультрамикроскопически сопровождается дозозависимым снижением функциональной активности тироцитов [12]. Это обусловлено прямым генотоксическим эффектом бензоата натрия и его непрямым действием на синтез лептина. Имеются данные, что введение бензоата натрия сопровождается уменьшением продукции лептина адипоцитами у мышей [1], что вызывает снижение секреции тиреолиберина аркуатным ядром гипоталамуса и соответственно уменьшение синтеза тиреотропного гормона аденогипофизом [13]. Поэтому после прекращения 60-ти суточной интоксикации бензоатом натрия синтез лептина адипоцитами постепенно восстанавливается до нормальных значений, как и уровень тиреолиберина и тиреотропного гормона. Последний, воздействуя на тироциты, которые находятся в гипофункции вызывает их гипертрофию [14]. По данным литературы, в этом случае гипертрофия связана не с увеличением активности тироцитов, а с нарушением клеточного обмена. Ионный обмен между клеткой и окружающей средой может изменяться через нарушение структуры мембраны и энергетических станций клетки. Данный процесс способен приводить к накоплению ионов натрия и, как следствие, молекул воды для поддержания изотонических условий в цитоплазме, что морфологически проявляется в виде набухания клетки (гидропическая или вакуолярная дистрофия) [15]. В настоящем исследовании вторым экспериментальным фактором после 60-ти суточного воздействия бензоата натрия является модель перелома в большеберцовых костях. По данным литературы, механическая травма кости незначительно снижает или не изменяет уровень тиреотропного гормона, что свидетельствует о компенсаторной реакции организма на данный фактор, реализуемым не через гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось регуляции, а через непосредственное влияние на тироциты [8]. Вышеописанное позволяет объяснить увеличение высоты тироцитов фолликулов, вакуолизацию их цитоплазмы и соответствующее возрастание просвет-эпителиального индекса и уменьшение ядерно-цитоплазматического отношения по результатам гистоморфометрии после воздействия бензоата натрия в ранние сроки эксперимента.

С учётом постепенно увеличивающегося уровня кальцитонина в плазме крови в периоде после моделирования перелома, а также функциональной взаимозависимости С-клеток и тироцитов [16], можно предположить, что уро-

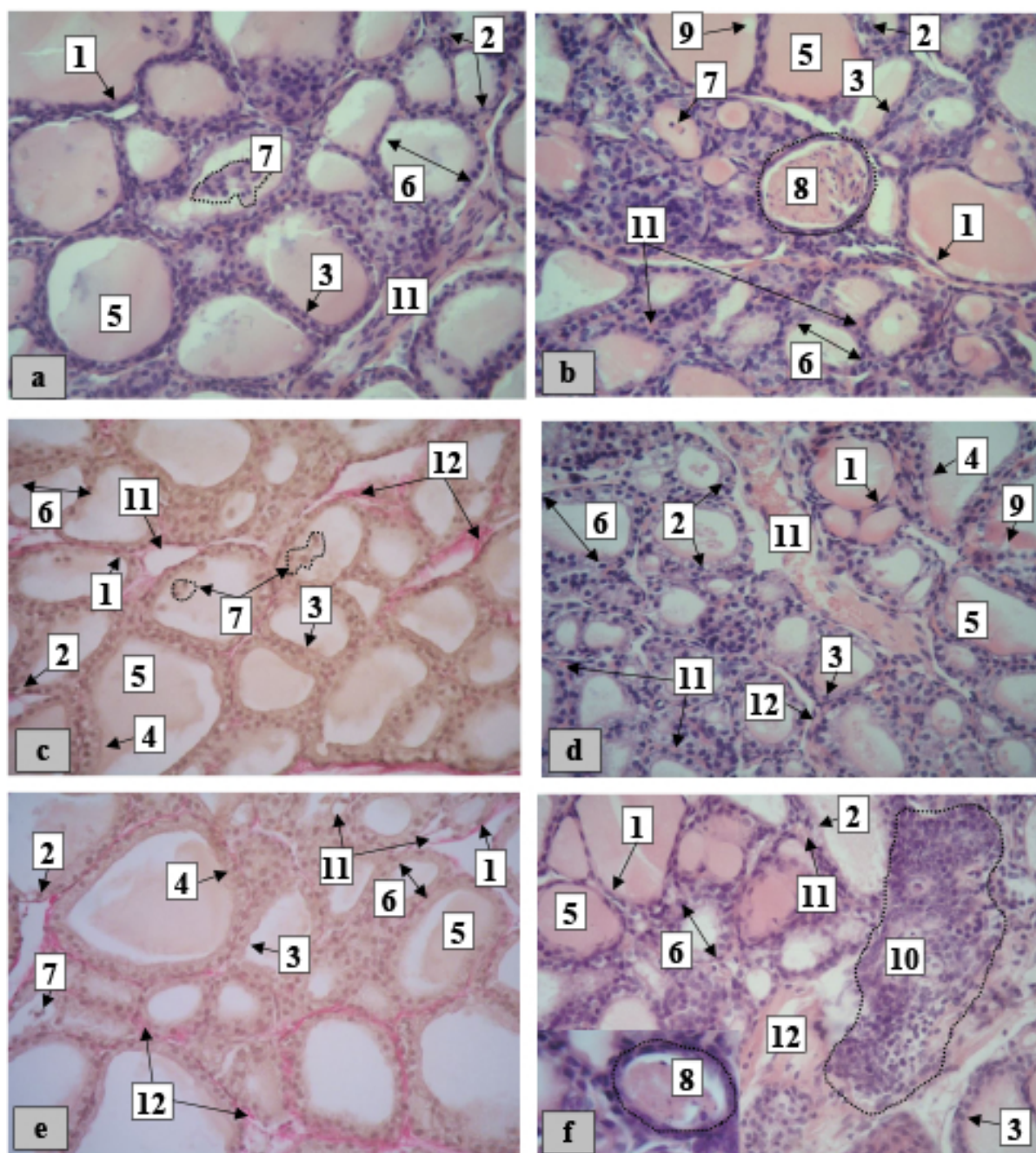


Рис. 1. Структурные особенности щитовидной железы половозрелых крыс (3 сутки эксперимента: а – группа К+Д, с – группа БН1+Д, е – группа БН2+Д; 24 сутки эксперимента: b – группа К+Д, d – группа БН1+Д, f – группа БН2+Д): 1 – тироцит плоской формы, 2 – тироцит со светлой цитоплазмой и тёмно окрашенным ядром, 3 – тироцит кубической формы, 4 – тироцит с куполообразной апикальной частью клетки и вакуолизированной цитоплазмой, 5 – коллоид, 6 – фолликул, 7 – слущенные эпителиальные клетки, 8 – ультимобранхиальное тельце, 9 – резорбционная вакуоль, 10 – участок щитовидной железы, содержащий тироциты и лимфоциты, 11 – сосуд, 12 – прослойки соединительной ткани между фолликулами. Окраска: Гематоксилин-эозин (а, b, d, f), по Ван Гизону (с, е). Увеличение: $\times 200$.

Fig. 1. Structural features of mature rat's thyroid gland of (3rd day of experiment: a – C+D group, c – group SB1+D, e – SB2+D group; 24th day of experiment: b – C+D group, d – SB1+D group, f – SB2+D group): 1 – flattened thyrocyte, 2 – thyrocyte with light cytoplasm and dark-colored nucleus, 3 – cubic thyrocyte, 4 – thyrocyte with dome-shaped apical part of the cell and vacuolated cytoplasm, 5 – colloid, 6 – follicle, 7 – desquamated epithelial cells, 8 – ultimobranchial body, 9 – resorption vacuole, 10 – area of the thyroid gland containing thyrocytes and lymphocytes, 11 – vessel, 12 – connective tissue septae between the follicles. Staining: Hematoxylin-eosin (a, b, d, f), according to Van Gieson (c, e). Magnification: $\times 200$.

Таблица 2. Изменения абсолютных значений показателей фолликулов центральной части щитовидной железы крыс в ходе периода реадaptации ($M \pm SE$ в случаях нормального распределения и $Me (Q1; Q2)$ при получении данных, не подчиненных нормальному закону распределения).

Table 2. Changes in the absolute values of the follicle's parameters of the central part of the rat's thyroid gland during the readaptation period ($M \pm SE$ in cases of normal distribution and $Me (Q1; Q2)$ when receiving data not subject to the normal distribution law).

Срок реадaptации	Внутренний диаметр фолликула, мкм	Высота тироцитов, мкм	Просвет-эпителиальный индекс, у.е.	Площадь ядер тироцитов, мкм ²	Площадь цитоплазмы тироцитов, мкм ²	Ядерно-цитоплазматическое отношение тироцитов, у.е.
Группа К+Д						
3	64,02±0,62	7,27±0,11	8,82±0,07	25,08±0,31	34,38±0,33	0,730±0,010
10	64,02±0,80	7,56±0,09	8,48±0,19	25,15±0,24	34,32±0,35	0,733±0,010
15	63,70±0,96	7,73±0,10	8,25±0,18	25,96±0,46	34,50±0,52	0,753±0,016
24	63,86±0,91	7,87±0,10	8,12±0,16	26,01±0,36	34,44±0,57	0,756±0,013
45	64,96±0,96	8,22±0,08	7,91±0,19	26,24±0,57	34,47±0,53	0,762±0,022
Группа БН1+Д						
3	62,25±0,52	7,65±0,11	8,15±0,13*	24,89±0,37	36,00±0,42*	0,691±0,011
10	62,91±0,69	7,87±0,10	8,00±0,06	35,57±0,30	24,86±0,21*	0,699±0,009
15	62,74±0,98	8,06±0,08*	7,79±0,16	25,52±0,33	35,89±0,55	0,712±0,018
24	63,14±0,70	8,20±0,10	7,71±0,16	25,54±0,35	35,59±0,50	0,718±0,015
45	63,88±0,59	8,48±0,09	7,54±0,10	25,71±0,47	35,61±0,57	0,723±0,021
Группа БН2+Д						
3	61,94±0,42*	7,75±0,12*	8,00±0,14*	24,39±0,29	36,95±0,47*	0,661±0,011*
10	61,93±0,64	8,04±0,07*	7,71±0,12*	24,35±0,17	36,72±0,38*	0,663±0,004*
15	61,86±1,06	8,23±0,10*	7,52±0,18*	25,02±0,24	36,64±0,46*	0,683±0,009*
24	62,50±0,75	8,34±0,11*	7,51±0,16*	25,09±0,33	35,98±0,55	0,698±0,016*
45	63,42±0,78	8,52±0,10	($Me (Q1; Q2)$) 7,50 [7,45; 7,57]	25,49±0,45	35,92±0,47	0,710±0,018

вень тироксина и трийодтиронина постепенно восстанавливается или возрастает. По данным литературы, тироциты способны восстанавливать своё морфофункциональное состояние частично или полностью после отмены действия патологического фактора [16]. В данной работе прекращение длительного введения бензоата натрия крысам приводит к частичному восстановлению до контрольных значений морфометрических параметров фолликулов щитовидной железы к поздним срокам эксперимента, особенно в группе, в которой крысы получали меньшую концентрацию пищевой добавки (500 мг/кг/сутки), а также уменьшению выраженности морфологических изменений фолликулов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Шестидесятисуточное воздействие бензоата натрия до момента моделирования перелома в большеберцовых костях крыс вызывает изменение гистологического строения и морфометрических параметров фолликулов щитовидной железы в периоде реадaptации, что в функциональном плане свидетельствует об гипофункции органа. Выраженность и продолжительность изменений зависит от дозы вводимой пищевой добавки: в группе с введением бензоата натрия в дозе 500 мг/кг амплитуда отклонений изучаемых параметров была меньше и они быстрее приближались к значениям группы сравнения (до 24 суток), а в группе с воздействием бензоата

Таблица 3. Изменения абсолютных значений показателей эпителия фолликулов периферической части щитовидной железы крыс в ходе периода реадaptации ($M \pm SE$ в случаях нормального распределения и $Me (Q1; Q2)$ при получении данных, не подчиненных нормальному закону распределения)

Table 3. Changes in the absolute values of the follicle's parameters of the peripheral part of the rat's thyroid gland during the readaptation period ($M \pm SE$ in cases of normal distribution and $Me (Q1; Q2)$ when receiving data not subject to the normal distribution law)

Срок реадaptации	Внутренний диаметр фолликула, мкм	Высота тироцитов, мкм	Просвет-эпителиальный индекс, у.е.	Площадь ядер тироцитов, мкм ²	Площадь цитоплазмы тироцитов, мкм ²	Ядерно-цитоплазматическое отношение тироцитов, у.е.
Группа К+Д						
3	87,96±0,82	6,26±0,08	14,05±0,12	17,21±0,24	27,04±0,39	0,637±0,013
10	87,83±0,94	6,43±0,08	13,69±0,27	17,31±0,18	27,10±0,40	0,640±0,013
15	88,31±0,89	6,49±0,05	13,61±0,22	17,82±0,32	27,10±0,34	0,658±0,008
24	87,46±0,80	6,59±0,06	13,27±0,18	18,02±0,22	27,18±0,32	0,663±0,007
45	87,49±0,77	6,75±0,04	12,97±0,18	18,23±0,44	27,16±0,35	0,671±0,016
Группа БН1+Д						
3	86,11±0,75	6,55±0,08*	13,15±0,22*	16,94±0,21	27,93±0,30	0,607±0,011
10	85,78±0,97	6,75±0,08*	12,71±0,19*	28,08±0,44	17,09±0,25	0,609±0,012
15	86,12±0,87	6,79±0,05*	12,69±0,06*	17,50±0,22	27,97±0,28	0,626±0,009
24	86,10±0,79	6,85±0,08*	12,57±0,17*	17,70±0,23	28,04±0,27	0,631±0,006*
45	86,07±0,87	6,92±0,06	12,44±0,07*	17,89±0,32	27,61±0,33	0,649±0,018
Группа БН2+Д						
3	84,98±0,76*	6,65±0,08*	12,79±0,24*	16,67±0,24	28,37±0,35	0,588±0,008*
10	85,18±1,04	6,84±0,07*	12,46±0,07*	16,79±0,19	28,56±0,36*	($Me (Q1; Q2)$) 0,592 [0,588; 0,605]*
15	85,37±0,86	6,94±0,08*	12,32±0,21*	17,23±0,28	28,25±0,34	0,611±0,015*
24	84,84±0,84	7,00±0,09*	12,14±0,23*	17,37±0,23	28,41±0,32*	0,612±0,010*
45	85,48±0,92	6,96±0,05*	12,28±0,09*	17,68±0,23	28,35±0,34	0,624±0,012

Примечание: * – достоверное отличие от группы К+Д.

натрия в дозе 1000 мг/кг достоверные изменения параметров регистрировались и на 45 суток эксперимента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

- Piper J. D., Piper P. W. Benzoate and Sorbate Salts: A Systematic Review of the Potential Hazards of These Invaluable Preservatives and the Expanding Spectrum of Clinical Uses for Sodium Benzoate. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2017;16(5):868–880. doi:10.1111/1541-4337.12284
- Olofinnade A. T., Onaolapo A. Y., Onaolapo O. J., Olowe O. A. The potential toxicity of food-added sodium benzoate in mice is concentration-dependent. *Toxicol Res (Camb)*. 2021;10(3):561–569. doi:10.1093/toxres/tfab024
- Ali M. Y., Hassan G. M., Hassan A. M. S., Mohamed Z. A., Ramadan M. F. In vivo genotoxicity assessment of sunset yellow and sodium benzoate in female rats. *Drug Chem Toxicol*. 2020;43(5):504–513. doi:10.1080/01480545.2018.1510416
- Seetharam J. C., Maiti R., Mishra A., Mishra B. R. Efficacy and safety of add-on sodium benzoate, a D-amino acid oxidase inhibitor, in treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Psychiatr*. 2022;68:102947. doi:10.1016/j.ajp.2021.102947

5. Lin C. H., Chen P. K., Wang S. H., Lane H. Y. Sodium benzoate for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD): A randomized, double-blind, placebo-controlled, 6-week trial. *J Psychopharmacol.* 2019;33(8):1030–1033. doi:10.1177/0269881119849815
6. Angelopoulou E., Paudel Y. N., Piperi C., Mishra A. Neuroprotective potential of cinnamon and its metabolites in Parkinson's disease: Mechanistic insights, limitations, and novel therapeutic opportunities. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021;35(4):e22720. doi:10.1002/jbt.22720
7. Misel M. L., Gish R. G., Patton H., Mendler M. Sodium benzoate for treatment of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2013;9(4):219–227.
8. Gibson S. C., Hartman D. A., Schenck J. M. The Endocrine Response to Critical Illness: Update and Implications for Emergency Medicine. *Emerg Med Clin N Am.* 2005;23:909–929. doi:10.1016/j.emc.2005.03.015
9. Корж Н. А., Дедух Н. В., Никольченко О. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации. Ортопедия, травматология и протезирование. 2006;1:77-84.
10. Лузин В. И., Ивченко Д. В., Панкратьев А. А. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных. Украинський медичний альманах. 2005;8(2):162.
11. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes, complying with the requirements of the European Economic Area. St. Petersburg; 2012.
12. Морозов В. Н., Морозова Е. Н., Тверской А. В., Заболотная С. В., Тверская А. В. Ультрамикроскопические особенности строения тироцитов щитовидной железы крыс после 60-дневной интоксикации бензоатом натрия. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2022;19(1):162–166. doi:10.19163/1994-9480-2022-19-1-162-166
13. Ramos C. F., Zamoner A. Thyroid hormone and leptin in the testis. *Frontiers in Endocrinology.* 2014;5:198. doi:10.3389/fendo.2014.00198
14. Бильжанова Г. Ж., Чекуров И. В., Вишневская Т. Я. Морфофункциональный профиль щитовидной железы самцов крыс Wistar в рамках экспериментальной модели «Гипотиреоз - стресс». Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2016;2(58):177–180.
15. Elkalawy S. A. M., Abo-Elnour R. K., El Deeb D. F., Yousry M. M. Histological and immunohistochemical study of the effect of experimentally induced hypothyroidism on the thyroid gland and bone of male albino rats. *The Egyptian Journal of Histology.* 2013;36(1):92–102. doi:10.1097/01.EHX.0000424169.63765.ac
16. Махмуров А. М., Юлдашева М. А., Юлдашев А. Ю. Ультраструктура клеток фолликулов щитовидной железы при гипо- и гиперкальциемии. Вестник экстренной медицины. 2019;12(2):55–60.

REFERENCES

1. Piper J. D., Piper P. W. Benzoate and Sorbate Salts: A Systematic Review of the Potential Hazards of These Invaluable Preservatives and the Expanding Spectrum of Clinical Uses for Sodium Benzoate. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* 2017;16(5):868–880. doi:10.1111/1541-4337.12284
2. Olofinnade A. T., Onaolapo A. Y., Onaolapo O. J., Olowe O. A. The potential toxicity of food-added sodium benzoate in mice is concentration-dependent. *Toxicol Res (Camb).* 2021;10(3):561–569. doi:10.1093/toxres/tfab024
3. Ali M. Y., Hassan G. M., Hassan A. M. S., Mohamed Z. A., Ramadan M. F. In vivo genotoxicity assessment of sunset yellow and sodium benzoate in female rats. *Drug Chem Toxicol.* 2020;43(5):504–513. doi:10.1080/01480545.2018.1510416
4. Seetharam J. C., Maiti R., Mishra A., Mishra B. R. Efficacy and safety of add-on sodium benzoate, a D-amino acid oxidase inhibitor, in treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Psychiatr.* 2022;68:102947. doi:10.1016/j.ajp.2021.102947
5. Lin C. H., Chen P. K., Wang S. H., Lane H. Y. Sodium benzoate for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD): A randomized, double-blind, placebo-controlled, 6-week trial. *J Psychopharmacol.* 2019;33(8):1030–1033. doi:10.1177/0269881119849815
6. Angelopoulou E., Paudel Y. N., Piperi C., Mishra A. Neuroprotective potential of cinnamon and its metabolites in Parkinson's disease: Mechanistic insights, limitations, and novel therapeutic opportunities. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021;35(4):e22720. doi:10.1002/jbt.22720
7. Misel M. L., Gish R. G., Patton H., Mendler M. Sodium benzoate for treatment of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2013;9(4):219–227.
8. Gibson S. C., Hartman D. A., Schenck J. M. The Endocrine Response to Critical Illness: Update and Implications for Emergency Medicine. *Emerg Med Clin N Am.* 2005;23:909–929. doi:10.1016/j.emc.2005.03.015
9. Korzh N. A., Dedukh N. V., Nikol'chenko O. A. Reparative bone regeneration: a modern view of the problem. Regeneration stages. Orthopedics, traumatology and prosthetics. 2006;1:77-84. (In Russ.).

10. Luzin V. I., Ivchenko D. V., Pankrat'ev A. A. Method for modeling a bone defect in laboratory animals. *Ukrainian medical almanac*. 2005;8(2):162. (In Russ.).
11. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes, complying with the requirements of the European Economic Area. St. Petersburg, 2012.
12. Morozov V. N., Morozova E. N., Tverskoi A. V., Zabolotnaia S. V., Tverskaia A. V. Ultramicroscopic features of thyrocytes structure of rat's thyroid gland after 60-days sodium benzoate administration. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(1):162–166. (In Russ.). doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-1-162-166
13. Ramos C. F., Zamoner A. Thyroid hormone and leptin in the testis. *Frontiers in Endocrinology*. 2014;5:198. doi:10.3389/fendo.2014.00198
14. Bilzhanova G. ZH., Chekurov I. V., Vishnevskaya T. IA. Morphofunctional profile of the thyroid gland of male Wistar rats in the framework of the experimental model «Hypothyroidism-stress». *Izvestia Orenburg State Agrarian University*. 2016;2(58):177–180. (In Russ.).
15. Elkalawy S. A. M., Abo-Elnour R. K., El Deeb D. F., Yousry M. M. Histological and immunohistochemical study of the effect of experimentally induced hypothyroidism on the thyroid gland and bone of male albino rats. *The Egyptian Journal of Histology*. 2013;36(1):92–102. doi:10.1097/01.EHX.0000424169.63765.ac
16. Mahmurov A. M., Yuldasheva M. A., Yuldashev A. YU. Ultrastructure of thyroid follicle cells in hypo- and hypercalcemia. *The Bulletin of Emergency Medicine*. 2019;12(2):55–60. (In Russ.).