

© Морозов В.Н., 2024

УДК: 591.147+612.086]:613.29+616.718.5-089.849

В.Н. Морозов

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ МОРФОМЕТРИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ И ПАРАМЕТРАМИ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ И ФАЗОВОГО СОСТАВА БИОМИНЕРАЛА РЕГЕНЕРАТА БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЕЙ ПОСЛЕ 60-ТИ ДНЕВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ТАРТРАЗИНА И МОДЕЛИРОВАНИЯ ПЕРЕЛОМА КОСТЕЙ

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, РФ

Цель. Установить зависимость между морфометрическими параметрами эндокриноцитов щитовидной, околощитовидных желез и надпочечников и показателями, характеризующими ультраструктуру и фазовый состав биоминерала регенерата большеберцовых костей в течение разных фаз репаративного остеогенеза после 60-ти дневного воздействия тартразина и моделирования перелома в большеберцовых костях. **Материал и методы.** Исследование проведено на 126 белых крысах-самцах половозрелого возраста. Животные были распределены на три группы: животным первой группы внутривенно в течение 60-ти дней вводили 0,9% изотонический раствор натрия хлорида, а затем наносили дефект в проксимальном отделе диафиза большеберцовых костей, а животным второй и третьей групп вместо физиологического раствора в этих условиях вводили тартразин в дозах 750 и 1500 мг/кг. Сроки эксперимента составили 3, 10, 15, 24, 45 суток. Для установления зависимости между параметрами периферических эндокринных желез и показателями ультраструктуры и фазового состава биоминерала регенерата костей использовали корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. **Результаты исследования.** Связь между параметрами «Количество ядер главных паратироцитов на единицу площади», «Количество ядер корковых эндокриноцитов на единицу площади в пучковой зоне» и показателями «Размер элементарных ячеек вдоль оси а», «Размер элементарных ячеек вдоль оси с», «Процентное содержание калцита», «Процентное содержание витлокита» на 3, 10 сутки была прямой сильной в группе в использовании тартразина в дозе 750 мг/кг и прямой сильной или средней в группе с вводимой дозой 1500 мг/кг. На 15, 24 сутки в обеих группах сила связи между параметрами ослабевала и была прямой сильной или средней (доза 750 мг/кг) и умеренной (доза 1500 мг/кг). К 45 суткам эксперимента сила положительной связи нарастала, а значения коэффициента корреляции Спирмена, в большинстве случаев, соответствовали сильной прямой взаимосвязи между параметрами в группе с введением тартразина в дозе 750 мг/кг и сильной или средней в группе с использованием дозы 1500 мг/кг. Между параметрами «Диаметр секреторных гранул в парафолликулярных клетках», «Соотношение площадей эу- и гетерохроматина в ядрах парафолликулярных клеток» и показателями «Размер элементарных ячеек вдоль оси а», «Размер элементарных ячеек вдоль оси с», «Процентное содержание витлокита» на 3 сутки связь была прямой сильной или умеренной в группе в использовании тартразина в дозе 750 мг/кг и прямой средней или слабой в группе с вводимой дозой 1500 мг/кг. Далее к 24 суткам прямой характер связи между вышеуказанными параметрами сменялся обратным, а сила связи становилась сильной в обеих группах. **Вывод.** Корреляционный анализ показал взаимосвязь морфометрических параметров парафолликулярных клеток, эндокриноцитов околощитовидных желез, пучковой зоны надпочечников и параметров ультраструктуры и фазового состава биоминерала регенерата костей в течение разных фаз репаративного остеогенеза после 60-ти дневного воздействия тартразина и нанесения дефекта в большеберцовых костях. Доза вводимого тартразина не вызывает изменение характера связи между параметрами, а сила связи между ними определяется дозой вводимой пищевой добавки.

Ключевые слова: периферические эндокринные железы, морфометрия, ультраструктура, костный регенерат, тартразин, корреляционный анализ.

Поступила в редакцию 28.10.2023. Принята к печати 06.03.2024

Для цитирования: Морозов В.Н. Взаимосвязь между морфометрическими параметрами периферических эндокринных желез и параметрами ультраструктуры и фазового состава

биоминерала регенерата большеберцовых костей после 60-ти дневного воздействия тартразина и моделирования перелома костей. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2024;22(1):19-26.

Для корреспонденции: Морозов Виталий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (308036, РФ, г. Белгород, ул. Губкина, 50). ORCID: 0000-0002-1169-4285.
e-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

V.N. Morozov

RELATIONSHIP BETWEEN MORPHOMETRIC PARAMETERS OF PERIPHERAL ENDOCRINE GLANDS AND PARAMETERS OF ULTRASTRUCTURE AND PHASE COMPOSITION OF BIOMINERAL OF RAT'S TIBIAE REGENERATE AFTER 60-DAY EXPOSURE TO TARTRAZINE AND MODELING OF BONE FRACTURE

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Aim. To establish the relationship between the morphometric parameters of endocrinocytes of the thyroid, parathyroid and adrenal glands and the indices characterizing the ultrastructure and phase composition of the biomineral of rat's tibiae regenerate during different phases of reparative osteogenesis after 60-day exposure to tartrazine and modeling of a fracture in the tibiae. **Material and methods.** The study was carried out on 126 white mature male rats. The animals were divided into three groups. The animals of the group I were administered saline solution intragastrically for 60 days, and then a defect was created in the proximal diaphysis of the tibiae. The animals of the groups II and III were administered tartrazine in doses of 750 and 1500 mg/kg instead of saline solution under these conditions. The terms of experiment were 3, 10, 15, 24, 45 days. To establish the relationship between the parameters of peripheral endocrine glands and the indices of the ultrastructure and phase composition of the biomineral of rat's tibiae regenerate, a correlation analysis was used with the calculation of the Spearman's rank correlation coefficient. **Results.** The strength of relationship between the parameters «Number of nuclei of chief cells per unit area», «Number of nuclei of zona fasciculata endocrinocytes per unit area» and the indices «Size of elementary cells along the a axis», «Size of elementary cells along the c axis», «Percentage of calcite», «Percentage of whitlockite» on 3rd and 10th days was direct strong in the group using tartrazine at a dose of 750 mg/kg and direct strong or medium in the group with the administered dose of 1500 mg/kg. The strength of the relationship between the parameters weakened and was direct strong or medium (dose of 750 mg/kg) and moderate (dose of 1500 mg/kg) on 15th and 24th days in both groups. The strength of the relationship increased, and the values of the Spearman's correlation coefficient, in most cases, corresponded to a direct strong relationship between the parameters in the group with the introduction of tartrazine at a dose of 750 mg/kg and strong or moderate in the group using a dose of 1500 mg/kg by 45th day of the experiment. Between the parameters «Diameter of secretory granules in parafollicular cells», «Ratio of eu- and heterochromatin areas in the nuclei of parafollicular cells» and the indicators «Size of elementary cells along the a axis», «Size of elementary cells along the c axis», «Percentage of whitlockite» the relationship was direct strong or moderate in the group using tartrazine at a dose of 750 mg/kg and direct medium or weak in the group with the administered dose of 1500 mg/kg. on 3rd day, Further, by 24th day, the direct positive relationship between the above parameters was replaced by the inverse one, and the strength of the relationship became strong in both groups. **Conclusion.** Correlation analysis showed the interrelation of the morphometric parameters of parafollicular cells, endocrinocytes of the parathyroid glands, the adrenal zona fasciculata cells and the parameters of the ultrastructure and phase composition of the biomineral of rat's tibiae regenerate during different phases of reparative osteogenesis after 60-day exposure to tartrazine and modeling of a fracture in the tibiae. The dose of tartrazine administered does not cause a change in the direction of the relationship between the parameters, and the strength of the relationship between them is determined by the dose of the administered food additive.

Key words: peripheral endocrine glands, morphometry, ultrastructure, bone regenerate, tartrazine, correlation analysis.

Received: 28.10.2023. Accepted: 06.03.2024.

For citation: Morozov VN. Relationship between morphometric parameters of peripheral endocrine glands and parameters of ultrastructure and phase composition of biomineral of rat's tibiae regenerate after 60-day exposure to tartrazine and modeling of bone fracture. V.G. Koveshnikov Morphological Almanac. 2024;22(1):19-26.

Corresponding author: Vitaliy N. Morozov - PhD in medicine, associate professor, associate professor of the Department of Human anatomy and Histology, Medical Institute, FSAEI HE «Belgorod National Research University», 308036, Russian Federation, Belgorod, Gubkina Str., 50. ORCID: 0000-0002-1169-4285. e-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

Введение. Одними из эндокринных желез, которые активно реагируют изменением своего морфофункционального состояния в ответ на травматическое повреждение костей является щитовидная, околощитовидные железы и надпочечники. На разных стадиях репаративного остеогенеза эндокриноциты этих органов изменяют свою синтетическую и пролиферативную активность для гормонального обеспечения процесса формирования регенерата в области перелома кости [13].

Пищевая добавка E102 тартразин – представитель группы азокрасителей, который широко применяется в пищевой промышленности, в фармацевтике для придания конечному продукту желтого или оранжевого цвета. При этом имеются данные о возможном его гепато- и нефротоксическом действии, гонадотоксичности, мутагенном эффекте, влиянии на когнитивные функции [10, 14].

В предыдущих работах было установлено, что длительное воздействие тартразина в различных дозах сопровождается изменениями строения щитовидной, околощитовидных желез и надпочечников крыс на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях организации, а также ультраструктуры регенерата большеберцовых костей [4, 6, 7, 12]. Однако остается не изученным характер и степень силы взаимосвязи между гисто- и цитоморфометрическими параметрами периферических эндокринных желез, вовлеченных в процесс регуляции репаративного остеогенеза и показателями ультраструктуры и фазового состава минерала регенерата, формирующегося в кости.

Цель. Установить зависимость между морфометрическими параметрами эндокриноцитов щитовидной, околощитовидных желез и надпочечников и показателями, ха-

рактеризующими ультраструктуру и фазовый состав биоминерала регенерата большеберцовых костей в течение разных фаз репаративного остеогенеза после 60-ти дневного воздействия тартразина и моделирования перелома в большеберцовых костях.

Материал и методы исследования. Исследование проведено на 126 белых крысах-самцах половозрелого возраста массой 200-210 г. Было сформировано три экспериментальные группы. Животным первой группы внутривенно в течение 60-ти дней вводили 0,9% изотонический раствор натрия хлорида, а затем наносили дефект в проксимальном отделе диафиза обеих большеберцовых костей (группа контроля для двух последующих групп). Животным второй и третьей групп вместо физиологического раствора на протяжении 60-ти дней вводили тартразин в дозах 750 и 1500 мг/кг, а затем также моделировали механическую травму большеберцовых костей [3]. Во время проведения манипуляции с животными руководствовались положениями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза [11]. Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по биоэтике ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» (протокол №2, 25.03.2022 г.). На 3, 10, 15, 24, 45 сутки после завершения 60-ти дневного воздействия тартразина и нанесения дефекта в большеберцовых костях крысы подвергались эвтаназии путем вдыхания летальной дозы наркоза диэтилового эфира и декапитации (в случае забора материала для электронной микроскопии – только декапитации на 3 и 24 сутки). Обработку образцов щитовидной, околощитовидных желез и надпочечников для последующей световой и электронной микро-

скопии осуществляли в соответствии с существующими протоколами [2]. Для морфометрии гистологических срезов использовали аппаратный комплекс, состоящий из персонального компьютера с программным обеспечением «Nis-Elements BR 4.60.00», микроскопа «Nikon Eclipse Ni» и цифровой камеры «Nikon DS-Fi3» (Nikon Corporation, Japan). В околоцитовидных железах в центральных и периферических отделах подсчитывали количество ядер главных паратироцитов на единицу площади, а в надпочечниках – аналогичный параметр в пучковой зоне. С использованием компьютерной программы «ImageJ» (NIH, USA) на электронограммах парафолликулярных клеток цитовидной железы измеряли площадь, занимаемую эухроматином и гетерохроматином, а затем вычисляли соотношение их площадей в ядре.

Для изучения ультраструктуры биоминерала регенерата большеберцовых костей и его фазового состава использовали метод рентгеноструктурного анализа [5]. Рассчитывали размер элементарных ячеек вдоль осей а и с, определяли процентное содержание витлокита и кальцита.

Далее данные измерений переносили в лицензионную программу Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft, USA), где выстраивали вариационные ряды. Для выявления связи между параметрами эндокринных желез и показателями ультраструктуры и фазового состава регенерата использовали корреляционный анализ [8]. Последний был проведен между такими параметрами, как «Количество ядер главных паратироцитов на единицу площади», «Количество ядер корковых эндокриноцитов пучковой зоны надпочечников на единицу площади», «Соотношение площадей эу- и гетерохроматина в ядрах парафолликулярных клеток», «Диаметр секреторных гранул в парафолликулярных клетках» и «Размер элементарных ячеек вдоль оси а», «Размер элементарных ячеек вдоль оси с», «Процентное содержание кальцита», «Процентное содержание витлокита». Коэффициент ранговой корреляции Спирмена использовали для оценки степени связи между данными параметрами. Слабой корреляционную связь считали при

значении коэффициента корреляции $\rho \leq 0,29$, умеренной – 0,30-0,49, средней – 0,50-0,69, сильной – $\geq 0,70$. Степень связи между параметрами устанавливали, как статистически значимую, при фактическом значении коэффициента корреляции Спирмена больше критического ($\rho = 0,829$ при $\alpha = 0,05$ для 6 животных в группе).

Результаты исследования. В группе, в которой животным наносили дефект в большеберцовых костях после предшествующего 60-ти дневного воздействия тартразина в дозах 750 мг/кг и 1500 мг/кг на 3 сутки установлена прямая взаимосвязь между количеством ядер главных паратироцитов на единицу площади и размером элементарных ячеек вдоль оси а в биоминерале регенерата большеберцовых костей ($\rho = 0,886$ и $\rho = 0,943$), размером элементарных ячеек вдоль оси с ($\rho = 0,657$ и $\rho = 0,943$), процентным содержанием кальцита ($\rho = 0,943$ и $\rho = 0,943$) и процентным содержанием витлокита ($\rho = 0,829$ и $\rho = 0,886$). На 10, 15, 24, 45 сутки аналогичная по направленности связь между вышеуказанными параметрами сохранялась, а значения коэффициента корреляции Спирмена соответственно равнялись 0,943, 0,943, 0,886, 0,429 и 0,600, 0,986, 0,771, 0,143 (10 сутки); 0,714, 0,429, 0,486, 0,886 и 0,429, 0,486, 0,371, 0,600 (15 сутки); 0,471, 0,886, 0,714, 0,543 и 0,257, 0,871, 0,429, 0,257 (24 сутки); 0,943, 0,600, 0,771, 0,886 и 0,657, 0,543, 0,886, 0,714 (45 сутки).

В аналогичных экспериментальных группах на 3 сутки установлена положительная взаимосвязь между количеством ядер корковых эндокриноцитов пучковой зоны на единицу площади и размером элементарных ячеек вдоль оси а ($\rho = 0,943$ и $\rho = 0,886$), размером элементарных ячеек вдоль оси с ($\rho = 0,771$ и $\rho = 0,829$), процентным содержанием кальцита ($\rho = 0,886$ и $\rho = 0,829$), процентным содержанием витлокита ($\rho = 0,943$ и $\rho = 0,943$). На 10, 15, 24, 45 сутки эксперимента положительный характер связи между параметрами сохранялся, а коэффициент корреляции Спирмена составил 0,829, 0,829, 0,829, 0,771 и 0,657, 0,900, 0,543, 0,371 (10 сутки); 0,600, 0,714, 0,657, 0,829 и 0,486, 0,257, 0,600, 0,486 (15 сутки); 0,757,

0,943, 0,714, 0,429 и 0,200, 0,986, 0,486, 0,429 (24 сутки); 0,829, 0,486, 0,600, 0,943 и 0,771, 0,486, 0,943, 0,771 (45 сутки).

В группах крыс, получавших тартразин в дозах 750 и 1500 мг/кг в течение 60-ти дней и подвергавшихся нанесению дефекта в большеберцовых костях на 3 сутки установлена положительная связь между соотношением площадей эу- и гетерохроматина в ядрах парафолликулярных клеток и размером элементарных ячеек вдоль оси а ($\rho=0,543$ и $\rho=0,200$), размером элементар-

ных ячеек вдоль оси с ($\rho=0,771$ и $\rho=0,486$), процентным содержанием витлокита ($\rho=0,486$ и $\rho=0,200$) и отрицательная связь между вышеуказанным цитоморфометрическим параметром парафолликулярных клеток и процентным содержанием кальцита ($\rho=-0,600$ и $\rho=-0,429$). На 24 сутки направление связи было отрицательным во всех случаях, а значения коэффициента корреляции Спирмена составили соответственно -0,871, -0,943, -0,886, -0,943 (доза 750 мг/кг) и -0,943, -0,871, -0,943, -0,886 (Рисунок 1).

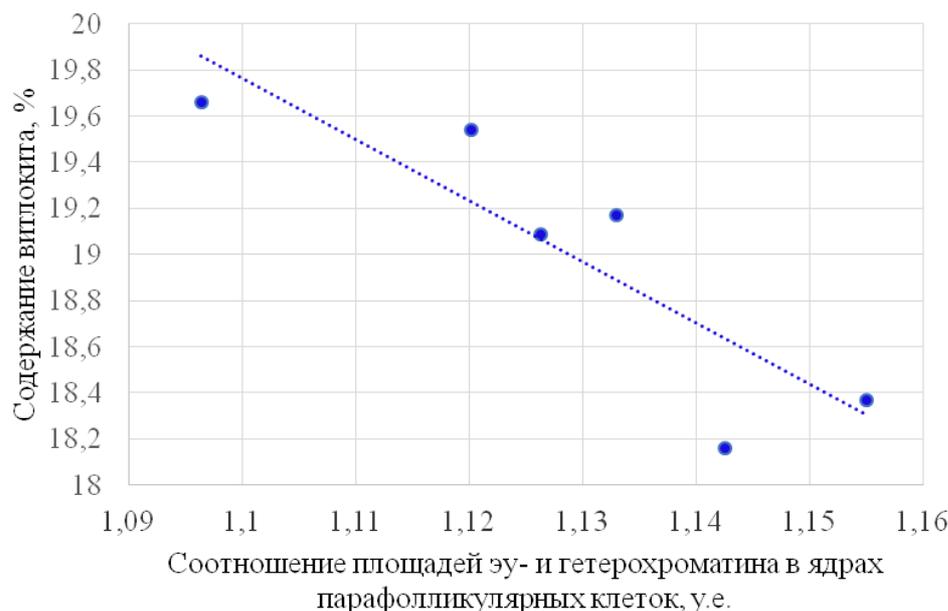


Рисунок 1. Диаграмма рассеивания (скатерограмма) показывающая зависимость между цитоморфометрическим параметром парафолликулярных клеток «Соотношение площадей эу- и гетерохроматина в ядрах парафолликулярных клеток» и одним из параметров фазового состава биоминерала регенерата большеберцовых костей «Процентное содержание витлокита» (доза 1500 мг/кг).

Аналогичные закономерности изменений направления и силы связей на 3 и 24 сутки установлены между диаметром секреторных гранул парафолликулярных клеток и размером элементарных ячеек вдоль оси а ($\rho=0,543$, -0,957 и $\rho=0,143$, -0,886), размером элементарных ячеек вдоль оси с ($\rho=0,714$, -0,829 и $\rho=0,257$, -0,957), процентным содержанием кальцита ($\rho=-0,543$, -0,943 и $\rho=0,-0,314$, -0,886), процентным содержанием витлокита ($\rho=0,600$, -0,829 и $\rho=0,257$, -0,943) (Рисунок 2).

Анализ полученных результатов позволил установить следующие закономерности.

Между параметрами «Диаметр секреторных гранул в парафолликулярных клетках», «Соотношение площадей эу- и гетерохроматина в ядрах парафолликулярных клеток» и показателями «Размер элементарных ячеек вдоль оси а», «Размер элементарных ячеек вдоль оси с», «Процентное содержание витлокита» на 3 сутки связь между ними прямая сильная или умеренная в группе в использовании тартразина в дозе 750 мг/кг и прямая средняя или слабая в группе с вводимой дозой 1500 мг/кг. Далее к 24 суткам прямой характер связи между вышеуказанными параметрами сменяется обратным, а сила

связи становится сильной в обеих группах. Это может объясняться низкой функциональной активностью парафоллику-

лярных клеток в ранние стадии репаративного остеогенеза и постепенным ее увеличением в поздние фазы [9].

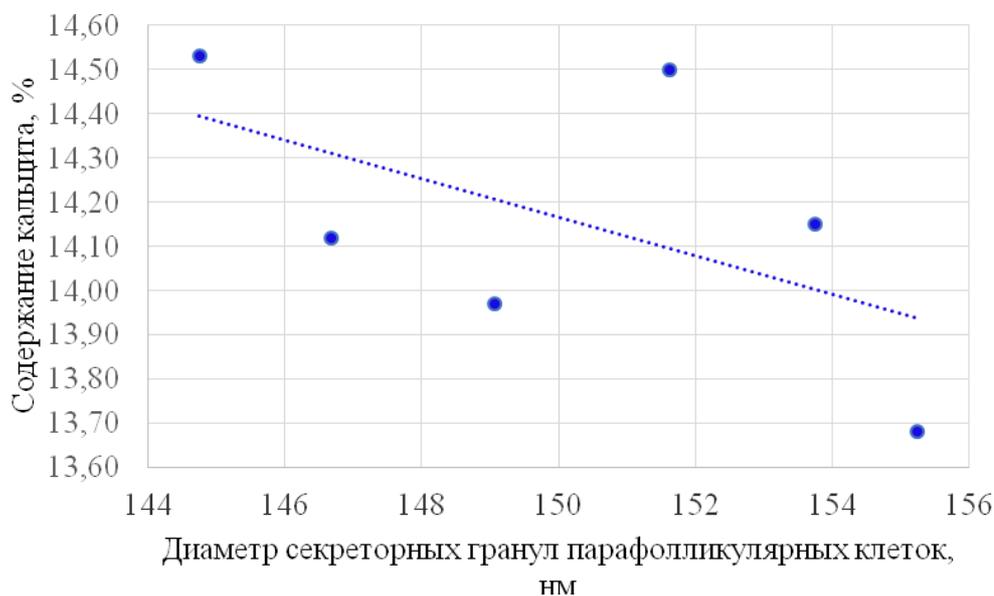


Рисунок 2. Диаграмма рассеивания (скатерограмма), показывающая зависимость между цитоморфометрическим параметром парафолликулярных клеток «Диаметр секреторных гранул парафолликулярных клеток» и одним из параметров фазового состава биоминерала регенерата большеберцовых костей «Процентное содержание кальция» (доза 750 мг/кг).

Между параметрами «Количество ядер главных паратироцитов на единицу площади», «Количество ядер корковых эндокриноцитов на единицу площади в пучковой зоне» и показателями «Размер элементарных ячеек вдоль оси а», «Размер элементарных ячеек вдоль оси с», «Процентное содержание кальция», «Процентное содержание витлокита» на 3, 10 сутки связь между ними была прямой сильной в группе в использовании тартразина в дозе 750 мг/кг и прямой сильной или средней в группе с вводимой дозой 1500 мг/кг. На 15, 24 сутки в обеих группах сила связи между параметрами ослабевала и была сильной или средней (доза 750 мг/кг) и умеренной (доза 1500 мг/кг). К 45 суткам эксперимента сила связи нарастала, а значения коэффициента корреляции Спирмена, в большинстве случаев, соответствовали сильной взаимосвязи между параметрами в группе с введением тартразина в дозе 750 мг/кг и сильной или средней в группе с использованием дозы 1500 мг/кг. Это может быть связано с тем, что гормоны, синтезируемые

и секретируемые главными паратироцитами, а также корковыми эндокриноцитами пучковой зоны с первых часов после перелома кости вовлечены в гормональную регуляцию начинающегося процесса регенерации и максимальная активность данных клеток наблюдается в фазу перелома, дифференцировки клеток и формирования тканеспецифических структур в области перелома (3-10 сутки). Затем происходит постепенное снижение их функциональной активности в фазу реорганизации тканевых структур, минерализации (15 сутки) и фазу ремоделирования (24 сутки) [1, 15]. К 45 суткам наблюдается адаптация вышеуказанных эндокриноцитов к фактору травмы, постепенное восстановление их морфо-функционального состояния и стабилизация процессов ремоделирования в области перелома кости, что сопровождается восстановлением взаимоотношений между костной и эндокринной системами, существующим в условиях нормы.

Выводы.

1. Результаты корреляционного анализа

демонстрируют взаимосвязанность цитоморфометрических параметров парафолликулярных клеток, гистоморфометрических параметров околощитовидных желез, пучковой зоны надпочечников и параметров ультраструктуры и фазового состава биоминерала регенерата большеберцовых костей в течение разных фаз репаративного остеогенеза после 60-ти дневного воздействия тартразина и моделирования перелома в большеберцовых костях.

2. Доза вводимого тартразина не вызывает изменение характера связи между вышеуказанными параметрами эндокринных желез и ультраструктуры, фазового состава биоминерала регенерата большеберцовых костей. В то же время сила связи между ними определяется дозой вводимой пищевой добавки.

Конфликт интересов. «Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи».

Источник финансирования. «Автор заявляет о финансировании проведенного исследования из собственных средств».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Корж Н.А., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2006;1:77-84. [Korz N.A., Dedukh N.V. Reparative bone regeneration: a modern view of the problem. Stages of regeneration. *Orthopedics, traumatology and prosthetics*. 2006;1:77-84. (In Russ.)].
2. Коржевский Д.Э., Гилерович Е.Г., Кирик О.В., Сухорукова Е.Г., Григорьев И.П. Морфологическая диагностика. Подготовка материала для гистологического исследования и электронной микроскопии: руководство / под ред. Д.Э. Коржевского. СПб.: СпецЛит, 2013. 127 с. [Korzhevskij D.E., Gilerovich E.G., Kirik O.V., Suhorukova E.G., Grigor'ev I.P. Morphological diagnostics. Preparation of material for histological examination and electron microscopy: manual / edited by D.E. Korzhevsky. Saint Petersburg.: *SpecLit*, 2013. 127 s. (In Russ.)].
3. Лузин В.И., Ивченко Д.В., Панкратьев А.А. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных. *Український медичний альманах*. 2005;8(2):162. [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.)].
4. Лузин В.И., Морозов В.Н. Электронно-микроскопические особенности парафолликулярных клеток щитовидной железы крыс после 60-дневного введения тартразина и препарата. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2023;19(2):194-200. [Luzin V.I., Morozov V.N. Electronic microscopic features of parafollicular cells of rat's thyroid gland after 60 days introduction of tartrazine and mexidol. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2023;19(2):194-200. (In Russ.)].
5. Миркин А.И. Рентгеноструктурный анализ. Индексирование рентгенограмм: справочное руководство. Москва: Наука, 1981. 496 с.: ил. [Mirkin A.I. X-ray diffraction analysis. Indexing radiographs: a reference guide. Moscow: *Nauka*, 1981. 496 s.: il. (In Russ.)].
6. Морозов В.Н., Лузин В.И. Морфометрические показатели околощитовидных желез крыс после 60-ти дневного воздействия бензоата натрия или тартразина и смоделированной травмы кости. *Медицинская наука и образование Урала*. 2023;24(1):94-99. [Morozov V.N., Luzin V.I. Morphometric parameters of rat's parathyroid glands after 60 days exposure to sodium benzoate or tartrazine and simulated bone injury. *Medical Science and Education of Ural*. 2023;24(1):94-99. (In Russ.)].
7. Морозов В.Н., Лузин В.И., Морозова Е.Н., Тверской А.В., Шевченко Т.С., Коншина В.П. Влияние 60-ти дневного введения бензоата натрия и нанесения дефекта в большеберцовых костях крыс на ультраструктуру фолликулярных клеток щитовидной железы. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2021;19(4):33-38. [Morozov V.N., Luzin V.I., Morozova E.N., Tverskoy A.V., Shevchenko T.S., Konshina V.P. The effect of 60-day administration of sodium benzoate and the application of a defect in the tibia of rats on the ultrastructure of thyroid follicular cells. V.G. Koveshnikov Morphological almanac. 2021;19(4):33-8. (In Russ.)].
8. Соловьёва И.В. Оценка влияния имплантации в большеберцовые кости гидроксил-

патитного материала ОК-015 и внутривенного введения аллогенных мезенхимальных стволовых клеток на изменение структурно-функционального состояния аденогипофиза, щитовидной и надпочечных желез. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2023; 21(2): 113-9. [Solov'yova IV. Evaluation of the effect of implantation of hydroxylapatite material ОК-015 into the tibia and intravenous administration of allogeneic mesenchymal stem cells on changes in the structural and functional state of the adenohipophys, thyroid and adrenal glands. V.G. Koveshnikov Morphological Almanac. 2023; 21(2): 113-9. (In Rus.)]

9. Шурыгина Е.И., Полякова В.С., Миханов В.А. Морфофункциональные изменения в щитовидной и паращитовидных железах в ходе репаративного остеогенеза. Журнал анатомии и гистопатологии. 2018;7(2):90-94. [Shurygina EI, Polyakova VS, Mikhanov VA. Morphological Changes in Thyroid and Parathyroid Glands During the Reparative Osteogenesis. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2018;7(2):90-94. (In Russ.)].

10. Amchova P, Kotolova H, Ruda-Kucerova J. Health safety issues of synthetic food colorants. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015;73(3): 914-922.

11. Directive 2010/63/ EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // *Official Journal of the European Union*. 2010;53(L276):33-79.

12. Luzin VI, Fastova ON, Tverskoi AV, Morozov VN, Morozova EN. Ultrastructure of regenerate's biomineral after 60-day of tartazine exposure. *Indo American journal of pharmaceutical sciences*. 2018;05(07):7034-7038.

13. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld AB. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth*. 2014;113(6):945-954.

14. Vega-Cabanillas R, Sisniegas M, Zavala F. Tartrazine induces genotoxicity in lymphocytes of BALB/c *Mus musculus*. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2021;38(4):587-594.

15. Wojda SJ, Donahue SW. Parathyroid hormone for bone regeneration. *J Orthop Res*. 2018;36(10):2586-2594.