

УДК 664:616.718.5-036.864

В.П. Печерская<sup>1</sup>, В.Н. Морозов<sup>2</sup><sup>1</sup>ОГБУЗ «Яковлевская центральная районная больница», Строитель<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

## ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ НА ПРОЧНОСТЬ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ В РАЗНЫЕ ФАЗЫ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА

Среди всех травм костно-мышечной системы переломы голени занимают лидирующую позицию, приходясь на половину всех переломов нижних конечностей. Сроки временной нетрудоспособности для пациентов с переломами голени составляют от полутора до семи месяцев, а при сложных случаях достигают года [1].

Бензоат натрия является широко распространенным консервантом в пищевой промышленности, что обусловлено его выраженной фунгицидной и бактерицидной активностью. Помимо пищевого сектора, данное соединение находит применение в фармацевтической, косметической отраслях и в производстве продуктов личной гигиены [2]. Тем не менее, вопрос о полной безопасности бензоата натрия для здоровья человека остается дискуссионным, поскольку в научной литературе задокументированы его потенциальные нежелательные эффекты. К ним относятся индукция повышенной чувствительности к сенсibiliзирующим агентам, а также провокация астматических приступов, ринитов и крапивницы [3], гено-, гепато- и нефротоксичность [4]. Однако остаются практически не изученными особенности влияния длительного воздействия бензоата натрия на аспекты морфогенеза трубчатых костей при течении репаративного остеогенеза в них.

### ЦЕЛЬ

Установить особенности изменений прочности большеберцовой кости в разные фазы репаративного остеогенеза после 60-суточного воздействия бензоата натрия.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 90 особях белых беспородных крыс-самцов. Распределение животных на группы представлено на рисунке. Воздействие проводилось через зонд в желудок в течение 60 суток. 30 крысам вводился физиологический раствор, 30 крысам – бензоат натрия

в дозе 500 мг/кг, 30 крысам – бензоат натрия в дозе 1000 мг/кг.

Содержание и манипуляции над животными проводились в соответствии с правилами содержания экспериментальных животных, установленных Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза [5]. На 61 сутки после начала введения веществ осуществлялось оперативное вмешательство в проксимальном отделе диафиза обеих большеберцовых костей по нанесению сквозного дырчатого дефекта [6]. В каждой группе, крыс умерщвляли путем передозировки диэтилового эфира на 63, 70, 75, 84 и 105 сутки с момента начала эксперимента. Используя трехточечную модель нагружения, определяли прочностные характеристики большеберцовой кости при изгибающей деформации. При вычислении разрушающего момента, предела прочности и модуля упругости руководствовались рекомендациями по биомеханическим испытаниям костей [7].

Для хранения и статистической обработки полученных цифровых данных использовали лицензионную компьютерную программу «JASP» (The JASP Team, Amsterdam). Первым этапом статистической обработки была проверка данных на нормальность распределения с применением теста Шапиро-Уилка; вторым этапом – проведение описательной статистики (вычисление медианы, первого и третьего квартилей; третьим этапом – проверка гипотез о достоверности различий в контрольной и экспериментальных группах при помощи теста Манна-Уитни. Уровень статистической значимости установлен для  $p$  не более 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первую фазу репаративного остеогенеза – фазу воспаления (3 сутки после операции) про-

ведение биомеханических испытаний большеберцовой кости крыс при изгибающей деформации показало, что в группе II статистически значимо уменьшался разрушающий момент на 7,83%, а в группе III – разрушающий момент, предел прочности и модуль упругости на 11,51%, 6,67%, 5,36% (см. табл.).

В следующую фазу репаративного остеогенеза – фазу дифференцировки клеток с формированием тканеспецифических структур (10 суток) изменение разрушающего момента, предела прочности и модуля упругости большеберцовой кости имело лишь характер тенденции к уменьшению в обоих экспериментальных группах, за исключением статистически значимого уменьшения разрушающего момента в группе III на 6,20%.

В фазу реорганизации тканевых структур и минерализации регенерата (15 суток) биомеханические испытания большеберцовой кости показали, что в группе II статистически значимые отличия значений разрушающего момента,

предела прочности и модуля упругости от аналогичных в группе контроля не регистрируются, а их изменения имеют лишь характер тенденции к уменьшению. Однако в группе III выявлено статистически значимое уменьшение разрушающего момента и модуля упругости на 7,47% и 6,03%.

В фазу ремоделирования костного регенерата (24 суток) в группе II разрушающий момент, предел прочности и модуль упругости большеберцовой кости были меньше, чем в контрольной группе, однако статистически не значимо. В группе III разрушающий момент и предел прочности были значимо меньше на 6,68% и 8,14%.

В фазу исхода (45 суток) в группе II и III разрушающий момент, предел прочности и модуль упругости большеберцовой кости были меньше, чем в группе I, но не значимо.

Кость как орган обладает высокой адаптивностью, динамичной структурой и активна в метаболическом отношении, а также превосходит все остальные органы по прочности. Кость

Таблица.

Динамика изменений показателей прочности большеберцовой кости в разные фазы репаративного остеогенеза в контрольной и экспериментальных группах (Me (Q1;Q3))

Параметр	Группа	Сроки репаративного остеогенеза, сутки				
		3 сутки	10 суток	15 суток	24 сутки	45 сутки
Разрушающий момент, нММ	Группа I	114,70 (112,34; 117,58)	111,50 (109,16; 114,02)	109,60 (106,66; 112,12)	115,80 (112,80; 118,56)	128,50 (125,08; 131,92)
		105,60 (103,80; 108,61)	108,70 (106,44; 111,01)	103,40 (101,12; 105,55)	110,60 (108,46; 113,22)	126,40 (123,42; 128,99)
	Группа II	$p_{1,2}=0,002$	$p_{1,2}=0,32$	$p_{1,2}=0,05$	$p_{1,2}=0,10$	$p_{1,2}=0,54$
		101,60 (100,40; 103,73)	104,76 (102,27; 107,71)	101,20 (99,05; 103,42)	107,74 (105,61; 109,48)	122,40 (119,66; 125,34)
	Группа III	$p_{1,3}<0,001$	$p_{1,3}=0,017$	$p_{1,3}=0,004$	$p_{1,3}=0,007$	$p_{1,3}=0,07$
		158,60 (153,98; 161,62)	153,20 (148,55; 156,07)	148,30 (145,44; 150,73)	160,80 (156,86; 163,42)	174,70 (169,91; 178,39)
Предел прочности, ГПа	Группа I	153,20 (150,20; 156,56)	152,50 (149,91; 154,57)	151,20 (148,53; 154,86)	156,30 (153,70; 158,41)	171,50 (168,50; 175,23)
		147,80 (143,34; 151,32)	146,60 (143,92; 150,00)	143,40 (140,15; 147,17)	147,30 (143,09; 151,49)	167,40 (165,15; 170,84)
	Группа II	$p_{1,2}=0,26$	$p_{1,2}=0,81$	$p_{1,2}=0,32$	$p_{1,2}=0,32$	$p_{1,2}=0,46$
		5,74 (5,62;5,90)	5,72 (5,59;5,84)	5,60 (5,49;5,75)	5,56 (5,44;5,71)	5,96 (5,78;6,12)
	Группа III	$p_{1,3}=0,007$	$p_{1,3}=0,07$	$p_{1,3}=0,26$	$p_{1,3}=0,004$	$p_{1,3}=0,10$
		5,62 (5,52;5,78)	5,58 (5,41;5,70)	5,34 (5,21;5,48)	5,43 (5,31;5,57)	5,80 (5,69;5,94)
Модуль упругости, ГПа	Группа I	$p_{1,2}=0,46$	$p_{1,2}=0,26$	$p_{1,2}=0,05$	$p_{1,2}=0,38$	$p_{1,2}=0,31$
		5,46 (5,34;5,56)	5,52 (5,40;5,60)	5,29 (5,19;5,36)	5,35 (5,22;5,48)	5,70 (5,58;5,81)
	Группа II	$p_{1,3}=0,038$	$p_{1,3}=0,10$	$p_{1,3}=0,007$	$p_{1,3}=0,128$	$p_{1,3}=0,05$
		5,74 (5,62;5,90)	5,72 (5,59;5,84)	5,60 (5,49;5,75)	5,56 (5,44;5,71)	5,96 (5,78;6,12)
	Группа III	$p_{1,3}=0,007$	$p_{1,3}=0,07$	$p_{1,3}=0,26$	$p_{1,3}=0,004$	$p_{1,3}=0,10$
		5,62 (5,52;5,78)	5,58 (5,41;5,70)	5,34 (5,21;5,48)	5,43 (5,31;5,57)	5,80 (5,69;5,94)

Примечание:  $p_{1,2}$  – уровень статистической значимости при сравнении данных группы I и II;  $p_{1,3}$  – уровень статистической значимости при сравнении данных группы I и III.

непрерывно видоизменяется при наличии или отсутствии механической нагрузки, что впоследствии приводит к накоплению, поддержанию или разрушению костной массы [8]. Прочность кости, ее способность противостоять разрушению под нагрузкой, определяется сложным сочетанием свойств органического матрикса и минеральной фазы, которые совместно влияют на ее механические характеристики. Органический матрикс кости обеспечивает устойчивость к растяжению, а минеральная фаза кости – к сжатию [9].

Из данных литературы известно, что 60-суточное воздействие бензоата натрия в периоде реадaptации сопровождается увеличением пропорции воды и снижением доли органического и минерального компонента, уменьшением процентного содержания кальция и возрастанием доли гидрофильных макроэлементов – калия, натрия и магния в биоминерале костей [10, 11]. Разрушающий момент и предел прочности определяются конструкционными характеристиками именно минерального компонента, а модуль упругости – качественными свойствами органического компонента [7] и их уменьшение, по-видимому, обусловлено неблагоприятным длительным воздействием бензоата натрия на них.

Неблагоприятные эффекты бензоата натрия на химический и элементный состав костного минерала, его ультраструктуру при длительном воздействии могут объясняться с позиции его прямой цитотоксичности, а именно влиянием на ядерную и митохондриальную ДНК клеток, что сопровождается нарушением переда-

чи запрограммированной информации в цепи ДНК-мРНК-белок [4, 12]. В частности, если перенести данный аспект на процессы синтеза остеоида остеобластами в процессе формирования регенерата, то в цистернах их гранулярной эндоплазматической сети будет происходить сборка неполноценных в пространственном отношении молекул коллагеновых и неколлагеновых белков и нарушаться их секреция во внеклеточный матрикс. Также следует учитывать роль бензоата натрия как инициатора окислительного стресса в клетках и механизмов перекисного окисления липидов мембран [13], что будет влиять на процессы их пролиферации, дифференцировки.

Показано, что бензоат натрия вызывает снижение функциональной активности тироцитов в периоде после окончания 60-суточного воздействия [14], которые хотя напрямую не участвуют в эндокринной регуляции остеорепарации паракринно оказывают влияние на парафолликулярные клетки, а последние, изменяя уровень кальция в крови, влияют на активность главных паратириоцитов [15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Шестидесятисуточное воздействие бензоата натрия в дозах 500 и 1000 мг/кг сопровождается нарушением прочности большеберцовой кости в разные фазы формирования регенерата в ней, степень выраженности которой возрастает с увеличением вводимой дозы. Значимое нарушение прочности большеберцовой кости начинает регистрироваться с 3 суток и продолжается до 24 суток эксперимента.

**В.П. Печерская<sup>1</sup>, В.Н. Морозов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ОГБУЗ «Яковлевская центральная районная больница», Строитель

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

### ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ НА ПРОЧНОСТЬ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ В РАЗНЫЕ ФАЗЫ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА

Цель. Установить особенности изменений прочности большеберцовой кости в разные фазы репаративного остеогенеза после длительного воздействия бензоата натрия.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 90 белых крысах-самцах массой 200-210 г., разделенных на 3 группы: группа I – крысы ежедневно 60 суток внутрижелудочно получали 1 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида и на 61 день им моделировали перелом большеберцовой кости; группа II и III – животные находились в аналогичных условиях и получали эквивалентный объем раствора бензоата натрия в дозах 500 и 1000 мг/кг соответственно. Биомеханические характеристики большеберцовой кости изучали при изгибающей деформации на 3, 10,

15, 24, 45 сутки репаративного остеогенеза.

Результаты. В фазу воспаления (3 сутки) в группе II зарегистрировано уменьшение разрушающего момента на 7,83% ( $p=0,002$ ), а в группе III – разрушающего момента, предела прочности и модуля упругости на 11,51% ( $p<0,001$ ), 6,67% ( $p=0,007$ ) и 5,36% ( $p=0,038$ ). В группе III в фазу дифференцировки клеток с формированием тканеспецифических структур (10 сутки) выявлено уменьшение разрушающего момента на 6,20% ( $p=0,017$ ). В этой же группе в фазу реорганизации тканевых структур и минерализации регенерата (15 сутки) разрушающий момент, модуль упругости были меньше контрольных значений на 7,47% ( $p=0,004$ ), 6,03% ( $p=0,007$ ), а в фазу ремоделирования – разрушающий момент и предел прочности – на 6,68%

( $p=0,007$ ) и 8,14% ( $p=0,004$ ). В фазу исхода (45 сутки) в группах II и III значимых отличий изучаемых параметров не зарегистрировано.

**Заключение.** Шестидесятисуточное воздействие бензоата натрия в дозах 500 и 1000 мг/кг сопровождается нарушением прочности большеберцовой кости в

разные фазы формирования регенерата, степень выраженности которой возрастает с увеличением дозы пищевой добавки.

**Ключевые слова:** большеберцовая кость, перелом, прочность, бензоат натрия.

*V.P. Pecherskaia<sup>1</sup>, V.N. Morozov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>RSBHI «Yakovlevskaya Central District Hospital», Stroitel

<sup>2</sup>FSAEI HE «Belgorod National Research University», Belgorod

## THE EFFECT OF PROLONGED EXPOSURE TO SODIUM BENZOATE ON THE TIBIA STRENGTH IN DIFFERENT PHASES OF REPARATIVE OSTEOGENESIS

**Aim.** To establish the features of changes in the tibia strength in different phases of reparative osteogenesis after prolonged exposure to sodium benzoate.

**Material and methods.** The experiment was carried out on 90 white male rats weighing 200-210 g. Rats were divided into 3 groups: group I – rats received 1 ml of saline intragastrically for 60 days daily and on day 61 they simulated a tibial fracture; group II and III – animals were in similar conditions and received an equivalent volume of benzoate sodium solution in doses of 500 and 1000 mg/kg, respectively. Tibia flexural strength was studied on days 3, 10, 15, 24, and 45 of reparative osteogenesis.

**Results.** During the inflammation phase (day 3), group II showed a decrease in bone breaking moment by 7,83% ( $p=0,002$ ). Group III showed a decrease in bone breaking moment, tensile strength, and Young's modulus by 11,51% ( $p<0,001$ ), 6,67% ( $p=0,007$ ), and 5,36% ( $p=0,038$ ) in same observation term. During the phase of cell differentiation with the formation of tissue-specific struc-

tures (day 10), a decrease in the bone breaking moment in group III was observed by 6,20% ( $p=0,017$ ). In group III, the bone breaking moment and Young's modulus were lower than the control values by 7,47% ( $p=0,004$ ), 6,03% ( $p=0,007$ ) during the phase of tissue structure reorganization and mineralization (day 15). During the remodeling phase (day 24), the bone breaking moment and tensile strength were lower than the control values by 6,68% ( $p=0,007$ ) and 8,14% ( $p=0,004$ ). In the outcome phase (day 45), the indicators of the experimental and control groups did not differ significantly.

**Conclusion.** Sixty-day exposure to sodium benzoate in doses of 500 and 1000 mg/kg is a cause of the tibia strength violation in different phases of regenerate formation in it. The severity of the changes increases with an increase in the dose of the dietary supplement.

**Key words:** tibia, fracture, strength, sodium benzoate.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Токтаров Е.Н., Жанаспаев М.А., Тлемисов А.С., Джунусов Т.Г., Мысаев А.О., Касымов К.Т. Лечение диафизарных переломов костей голени. Обзор литературы. Наука и здравоохранение. 2018; Т. 20, 6: 58-69.
2. 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. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2017; Vol. 16, 5: 868-880. doi: 10.1111/1541-4337.12284
3. 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; Vol. 10, 3: 561-569. doi: 10.1093/toxres/tfab024
4. 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; Vol. 43, 5: 504-513. doi: 10.1080/01480545.2018.1510416
5. 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. Official Journal of the European Union. 2010. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32010L0063> (дата обращения: 20.03.2026).
6. Лузин В.И., Ивченко Д.В., Панкратьев А.А. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных. Украинський медичний альманах. 2005; Т. 8, 2 (доп.): 162.

## REFERENCES

1. Toktarov E.N., Zhanaspaev M.A., Tlemisov A.S., Dzhunusov T.G., Mysaev A.O., Kasymov K.T. Lechenie diafizarnykh perelomov kostei goleni. *Obzor literatury. Nauka i zdavoookhranenie.* 2018; T. 20, 6: 58-69 (in Russian).
2. 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. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2017; Vol. 16, 5: 868-880. doi: 10.1111/1541-4337.12284
3. 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; Vol. 10, 3: 561-569. doi: 10.1093/toxres/tfab024
4. 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; Vol. 43, 5: 504-513. doi: 10.1080/01480545.2018.1510416
5. 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. Official Journal of the European Union. 2010. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32010L0063> (data obrashcheniya: 20.03.2026).
6. Luzin V.I., Ivchenko D.V., Pankratev A.A. Metodika modelirovaniya kostnogo defekta u laboratornykh zhivotnykh. *Ukrains'kyi medychnyi al'manakh.* 2005; T. 8, 2 (dop.): 162 (in Russian).

7. Мосягина Н.А., Бибик В.В., Нижельский В.Е., Труфанова М.С. Сравнение результатов биомеханических исследований костей различных отделов скелета с использованием трехточечной модели нагружения. Современные проблемы науки и образования. 2025; 2: 12. doi: 10.17513/spno.33978
8. Hart N.H., Newton R.U., Tan J., Rantalainen T., Chivers P., Siafarikas A., Nimphius S. Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2020; Vol. 20, 3: 347-371.
9. Fonseca H., Moreira-Gonçalves D., Coriolano H.-J.A., Duarte J.A. Bone quality: the determinants of bone strength and fragility. *Sports Med.* 2014; T. 44, 1: 37-53. doi: 10.1007/s40279-013-0100-7
10. Лукьянцева Г.В. Особенности химического состава костей у белых крыс после двухмесячного употребления натрия бензоата и возможности его коррекции. Український морфологічний альманах. 2014; T. 12, 4: 61-66.
11. Бибик В.В., Лузин В.И., Федченко С.Н. Влияние 60-суточного введения натрия бензоата на макроэлементный состав ветви нижней челюсти у белых крыс и некоторые возможности его коррекции. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2023; T. 21, 3: 9-14.
12. Prabantu V.M., Nagarajan N., Narayanaswamy S. Influence of disease-causing mutations on protein structural networks. *Front Mol Biosci.* 2021; 7: 620554. doi: 10.3389/fmolb.2020.620554
13. Walczak-Nowicka Ł.J., Herbet M. Sodium benzoate-harmfulness and potential use in therapies for disorders related to the nervous system: a review. *Nutrients.* 2022; Vol. 14, 7: 1497. doi: 10.3390/nu14071497
14. Морозов В.Н. Ультраструктура тироцитов, оценка их функционального состояния после длительного воздействия бензоата натрия и моделирования перелома костей и обоснование эффективности мексидола и селеназы. Наука и инновации в медицине. 2024; T. 9, 3: 169-174. doi: 10.19163/1994-9480-2024-9-3-169-174
15. Pereira S.S., Lobato C.B., Monteiro M.P. Cell signaling within endocrine glands: thyroid, parathyroids and adrenal glands. In: Silva J.V., et al. (eds.), *Tissue-Specific Cell Signaling.* Cham: Springer; 2020: 63-91. doi: 10.1007/978-3-030-44436-5\_3
7. Mosyagina N.A., Bibik V.V., Nizhel'skiy V.E., Trufanova M.S. Sravnenie rezul'tatov biomekhanicheskikh issledovaniy kostei razlichnykh otdelov skeleta s ispol'zovaniem trekhtochечноi modeli nagruzheniya. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2025; 2: 12 (in Russian). doi: 10.17513/spno.33978
8. Hart N.H., Newton R.U., Tan J., Rantalainen T., Chivers P., Siafarikas A., Nimphius S. Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2020; Vol. 20, 3: 347-371.
9. Fonseca H., Moreira-Gonçalves D., Coriolano H.-J.A., Duarte J.A. Bone quality: the determinants of bone strength and fragility. *Sports Med.* 2014; Vol. 44, 1: 37-53. doi: 10.1007/s40279-013-0100-7
10. Luk'yantseva G.V. Osobennosti khimicheskogo sostava kostei u belykh krysv posle dvukhmesyachnogo upotrebleniya natriya benzoata i vozmozhnosti ego korrektsii. *Ukrains'kyi morfolohichnyi al'manakh.* 2014; T. 12, 4: 61-66 (in Russian).
11. Bibik V.V., Luzin V.I., Fedchenko S.N. Vliyanie 60-sutochnogo vvedeniya natriya benzoata na makroelementnyi sostav vetvi nizhnei chelyusti u belykh krysv i nekotorye vozmozhnosti ego korrektsii. *Morfologicheskii al'manakh imeni V.G. Kovesnikova.* 2023; T. 21, 3: 9-14 (in Russian).
12. Prabantu V.M., Nagarajan N., Narayanaswamy S. Influence of disease-causing mutations on protein structural networks. *Front Mol Biosci.* 2021; 7: 620554. doi: 10.3389/fmolb.2020.620554
13. Walczak-Nowicka Ł.J., Herbet M. Sodium benzoate-harmfulness and potential use in therapies for disorders related to the nervous system: a review. *Nutrients.* 2022; Vol. 14, 7: 1497. doi: 10.3390/nu14071497
14. Morozov V.N. Ultrastruktura tirotsitov, otsenka ikh funktsional'nogo sostoyaniya posle dlitel'nogo vozdeistviya benzoata natriya i modelirovaniya pereloma kostei i obosnovanie effektivnosti meksidola i selenazy. *Nauka i innovatsii v meditsine.* 2024; T. 9, 3: 169-174 (in Russian). doi: 10.19163/1994-9480-2024-9-3-169-174
15. Pereira S.S., Lobato C.B., Monteiro M.P. Cell signaling within endocrine glands: thyroid, parathyroids and adrenal glands. In: Silva J.V., et al. (eds.), *Tissue-Specific Cell Signaling.* Cham: Springer; 2020: 63-91. doi: 10.1007/978-3-030-44436-5\_3