

УДК 591.147.1+612.086.3]:613.29+616.718.5-089.849
<https://doi.org/10.35693/SIM625406>

 This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2024

Ультраструктура тироцитов, оценка их функционального состояния после длительного воздействия бензоата натрия и моделирования перелома костей и обоснование эффективности мексидола и селеназы

В.Н. Морозов

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Министерства высшего образования и науки РФ (Белгород, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – изучить влияние 60-дневного воздействия бензоата натрия и нанесения дефекта в большеберцовых костях на ультраструктуру и функциональное состояние тироцитов и обосновать эффективность мексидола и селеназы.

Материал и методы. 84 белые крысы были распределены на семь групп. Животные 1–2 групп подвергались 60-дневному воздействию бензоата натрия в дозах 500 и 1000 мг/кг, после чего наносился дефект в большеберцовых костях, а крысам 3–6 групп дополнительно вводили мексидол (50 мг/кг) или селеназу (40 мкг/кг). В 7 (контрольной) группе вместо бензоата натрия вводился физиологический раствор. Оценка функционального состояния тироцитов осуществлялась на электронограммах по методике, разработанной автором с использованием программы для ЭВМ.

Результаты. В 1 и 2 группах на электронограммах тироцитов на третьи сутки наблюдения выявлено преобладание неактивного хроматина в ядре, расширенные цистерны гранулярной эндоплазматической сети с фибриллярными структурами внутри, немногочисленные секреторные гранулы и короткие микроворсинки на апикальной части клеток, наличие митохон-

дрий с разрушенным матриксом. В 1 группе функциональное состояние тироцитов соответствует гиподисфункции на третьи сутки (15,80±0,20 балла) и нормодисфункции на 24-е сутки (30,00±0,21), а во 2 группе – гиподисфункции в оба срока (13,80±0,20 и 15,00±0,21). В 3–5 группах выраженность электронно-микроскопических изменений тироцитов уменьшается и функциональное состояние на 24-е сутки соответствует нормодисфункции, кроме 6 группы (гиподисфункция (19,30±0,21 балла)).

Выводы. Шестидневное введение бензоата натрия и нанесение дефекта в большеберцовых костях ультрамикроскопически проявляется гиподисфункцией тироцитов на третьи сутки, а к 24-м суткам функциональное состояние клеток сменяется нормодисфункцией только в группе с введением бензоата натрия в дозе 500 мг/кг. Использование мексидола или селеназы позволяет уменьшить выраженность ультрамикроскопических изменений тироцитов и быстрее восстановить их функциональное состояние.

Ключевые слова: щитовидная железа, тироцит, ультраструктура, функциональное состояние, бензоат натрия, мексидол, селеназа.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

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;9(3):169-174. <https://doi.org/10.35693/SIM625406>

Сведения об авторе

Морозов В.Н. – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека. <http://orcid.org/0000-0002-1169-4285> E-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

Автор для переписки

Морозов Виталий Николаевич

Адрес: Белгородский государственный национальный исследовательский университет, кафедра анатомии и гистологии человека, ул. Губкина, 50, г. Белгород, Россия, 308036. E-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

Получено: 29.12.2023

Одобрено: 10.06.2024

Опубликовано: 06.08.2024

Ultrastructure of thyrocytes, assessment of their functional state after prolonged exposure to sodium benzoate and simulation of bone fractures and justification for the effectiveness of mexidol and selenase

Vitalii N. Morozov

Belgorod State National Research University (Belgorod, Russian Federation)

Abstract

Aim – to study the effect of a 60-day exposure to sodium benzoate and a defect in the tibiae on the ultrastructure and functional state of rat's thyroid gland thyrocytes and substantiate the effectiveness of mexidol and selenase.

Material and methods. Eighty-four white rats were divided into seven groups. Animals of Group 1 and Group 2 were exposed to sodium benzoate at doses of 500 and 1000 mg/kg for 60 days, after which a through defect was applied in the tibiae. The rats of Groups 3-6 were additionally administered mexidol (50 mg/kg) or selenase (40 mcg/kg). In Group 7, saline solution was administered instead of sodium benzoate. The assessment of the functional

state of thyrocytes was carried out on electronograms using a method developed by the author using a computer program.

Results. In Group 1 and Group 2, the analysis of electronograms of thyrocytes revealed the predominance of inactive chromatin in the nucleus, expanded cisterns of the rough endoplasmic reticulum with fibrillar structures inside, a few secretory granules and short microvilli in the apical part of the cells, the presence of mitochondria with a destroyed matrix on 3rd day of observation. In Group 1, the functional state of thyrocytes corresponds to hypofunction on the 3rd day (15,80±0,20 points) and normal function on the 24th day (30,00±0,21),

and in Group 2 – hypofunction in both periods ($13,80 \pm 0,20$ and $15,00 \pm 0,21$). In Groups 3-5, the severity of electron microscopic changes in thyrocytes decreases and the functional state on 24th day corresponds to normal function, except for Group 6 (hypofunction ($19,30 \pm 0,21$ points)).

Conclusion. Sixty-day administration of sodium benzoate and the creation of a defect in the tibiae are ultramicroscopically manifested by hypofunction of thyrocytes on the 3rd day, and by 24th day the functional state of the thyrocytes

is replaced by normal function only in the group with the introduction of sodium benzoate at a dose of 500 mg/kg. The use of mexidol or selenase can reduce the severity of ultramicroscopic changes in thyrocytes and quickly restore their functional state.

Keywords: thyroid gland, thyrocytes, ultrastructure, functional state, sodium benzoate, mexidol, selenase.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

Citation

Morozov VN. Ultrastructure of thyrocytes, assessment of their functional state after prolonged exposure to sodium benzoate and simulation of bone fractures and justification for the effectiveness of mexidol and selenase. *Science and Innovations in Medicine*. 2024;9(3):169-174. <https://doi.org/10.35693/SIM625406>

Information about author

Vitalii N. Morozov – PhD, Associate professor, Department of Human Anatomy and Histology. <http://orcid.org/0000-0002-1169-4285> E-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

Corresponding Author

Vitalii N. Morozov

Address: Belgorod State National Research University, Department of Human Anatomy and Histology, 50 Gubkina st., Belgorod, Russia, 308036.

E-mail: morozov_v@bsu.edu.ru

Received: 29.12.2023

Received: 10.06.2024

Published: 06.08.2024

■ ВВЕДЕНИЕ

Щитовидная железа является одной из периферических желез внутренней секреции, которая регулирует метаболизм белков, жиров и углеводов, а также кальциево-фосфорный гомеостаз. Ее фолликулярные клетки отличаются высокой чувствительностью к различным экзогенным и эндогенным воздействиям [1]. В частности, при тяжелой травме имеет место уменьшение уровня гормонов – тироксина и трийодтиронина, что носит адаптационно-компенсаторный характер и направлено на сохранение оптимального уровня анаболизма и сокращения энергозатрат организма [2].

В более ранней работе было установлено, что фолликулярные клетки щитовидной железы являются чувствительными к длительному воздействию бензоата натрия [3], что на основании выявленных электронно-микроскопических изменений указывало на их гиподисфункцию. Бензоат натрия является широко распространенной и применяемой пищевой добавкой из группы консервантов, которая уменьшает активность бактерий и грибов и способствует повышению сроков хранения продуктов питания, средств личной гигиены и лекарств [4]. Если данные об изолированном влиянии бензоата натрия на строение, секреторный потенциал щитовидной железы в литературе имеются, то ее морфологические особенности в период после длительного введения бензоата натрия и смоделированного травматического воздействия на кости отсутствуют. Соответственно не освещены способы коррекции данных воздействий, в том числе и фармакологические.

Учитывая, что одним из механизмов неблагоприятного действия бензоата натрия и травмы как внешнего фактора являются инициирование оксидативного стресса, прооксидантное действие, активация свободнорадикального окисления, перспективным представляется использование препаратов с антиоксидантными, мембранопротекторными и антигипоксантами свойствами – мексидола и селеназы [5, 6].

■ ЦЕЛЬ

При помощи электронной микроскопии изучить влияние 60-дневного воздействия бензоата натрия в различных дозах и последующего нанесения травмы в большеберцовых костях на фолликулярные клетки щитовидной железы крыс и обосновать эффективность мексидола и селеназы в качестве корректоров.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Общее количество лабораторных животных, вовлеченных в эксперимент, составило 84 особи белых лабораторных крыс. Для устранения фактора влияния циклических гормональных изменений на результаты использовали крыс-самцов. В момент введения в исследование крысы имели массу 200–210 г и находились в половозрелом возрасте репродуктивного периода онтогенеза. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде в чистых, хорошо вентилируемых пластиковых клетках по 6 особей в каждой. Моделирование длительного воздействия бензоата натрия осуществлялось путем 60-суточного внутрижелудочного введения раствора данной пищевой добавки в дозах 500 и 1000 мг/кг массы тела, а травматического воздействия (перелома) – оперативным вмешательством, заключающимся в перфорировании проксимальной трети тела большеберцовых костей стоматологическим бором диаметром 2,2 мм (группы 1БНД и 2БНД) [7]. Контрольной группой к вышеуказанным явилась группа КД, в которой крысы получили 0,9% изотонический раствор хлорида натрия в аналогичные сроки и объеме с последующим нанесением травматического воздействия. После оперативного вмешательства животное сохраняло опору на оперированные задние конечности, поскольку нарушение непрерывности строения большеберцовых костей не наступало. Для установления фармакологической эффективности мексидола (международное непатентованное название – этилметилгидроксипиридина сукцинат) и селеназы (натрия селенит) дополнительно вводились 4 экспериментальные группы (группы 1БНД+М, 2БНД+М, 1БНД+С, 2БНД+С). Мексидол использовался от производителя ООО Медицинский центр «Эллара», РФ), вводился внутримышечно из расчета 50 мг/кг, а селеназа – Биосин Арцнаймиттель ГмБГ, Германия в дозе 40 мкг/кг/сутки. При расчетах вводимых доз пищевых добавок и лекарственных препаратов использовали формулу Рыболовлевых с учетом видовой выносливости для крыс [8]. Забор щитовидных желез осуществляли на 3 и 24 сутки после нанесения дефекта в большеберцовых костях, крыс умерщвляли методом декапитации. Доли щитовидной железы сепарировали на мелкие кусочки, помещали в микропробирки с 2,5% раствором глутарового альдегида, с последующим их переносом в 1% раствор тетроксид осмия на фосфатном буфере для фиксации. Следующий этап обработки заключался в дегидратации

кусочков сначала в этаноле постепенно увеличивающейся концентрации, а затем в абсолютном ацетоне. Далее образцы заливали в смесь эпон и аралдита и полимеризовали в термостате 36 часов при 60°C. Полутонкие срезы с блоков получали с использованием ультрамикротомы УМТП-4 Сумского ПО «Электрон». По методу E. Reynolds срезы контрастировались в растворах уранилацетата и цитрата свинца, а далее анализировались и фотографировались с помощью электронного микроскопа EM-125. На электронограммах оценивали форму клеток, ядра, распределение хроматина в нем, форму, степень развития цистерн гранулярной эндоплазматической сети, их содержимое, форму и электронную плотность содержимого митохондрий и лизосом, а также развитие микроворсинок на апикальной поверхности клеток. Для количественной оценки изменений структурных компонентов тироцитов и определения их функционального состояния использовали способ, разработанный и запатентованный автором работы¹, а технические расчеты производили в созданной для этих целей программе для ЭВМ². Структурным компонентам тироцитов – ядру, кариолемме, перинуклеарному пространству, ядрышку, хроматину, гранулярной эндоплазматической сети, митохондриям и плазмолемме – присваивались числовые значения, сумма которых определяла их функциональное состояние на электронограммах (норма – 30–37, гипофункция – 9–20, гиперфункция – 21–31, митоз – 7–8 баллов).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фолликулярные клетки щитовидной железы в группе 1БНД на третьи сутки исследования были в основном кубической формы. В фолликуле могли также определяться клетки как призматической, так и плоской формы. Ядро тироцитов, учитывая полиморфность клеточного состава, было круглым или овальным. Неактивный хроматин располагался не только на периферии ядра, но и в его центральных участках. Цистерны гранулярной эндоплазматической сети были расширены. Часть из них содержала фибриллярные структуры, расположенные рыхло. Митохондрии были разной электронной плотности, а некоторые из них содержали участки разрушенного матрикса. Лизосомы средних размеров, они располагались одиночно или группами с электронно-плотным гетерогенным содержимым, единичные секреторные гранулы определялись редко. Участок клетки, обращенный в сторону коллоида, содержал короткие микроворсинки. Во второй половине эксперимента в поле зрения фолликулов с тироцитами разной формы встречалось меньше. Гетерохроматин располагался в виде тонкого ободка на периферии ядра, с единичными глыбками в кариоплазме. Лизосомы разного размера имели относительно гомогенное содержимое. При определении функционального состояния данных клеток на электронограммах установлено, что на третьи сутки наблюдения оно соответствовало

гипофункции ($15,80 \pm 0,20$ балла), однако к 24 суткам сменялось на нормофункцию ($30,00 \pm 0,21$ балла).

У крыс в группе 2БНД в начале исследования определялась динамика изменений, сходная с вышеописанной, но при этом выявлялись некоторые особенности. В цитоплазме визуализировались растянутые каналцы гранулярной эндоплазматической сети. Некоторых из них имели форму «озера». В клетках встречались сферической формы митохондрии с полностью разрушенным содержимым. В поле зрения определялись клетки с признаками апоптоза. На 24-е сутки выявленные изменения были в основном сходными с ранними сроками наблюдения. В одной клетке могли встречаться митохондрии с типичным строением, с электронно-плотным содержимым, а также со светлыми участками матрикса. Выявлялись одиночные лизосомы средних и крупных размеров. При определении функционального состояния тироцитов выявлено, что оно остается сниженным как на третьи, так и на 24-е сутки наблюдения, составляя $13,80 \pm 0,20$ и $15,00 \pm 0,21$ балла соответственно.

В группе 1БНД+М на третьи сутки тироциты так же, как и в группе 1БНД, были в основном кубической формы. Ядро имело слегка волнообразные контуры. Часть кариолеммы местами имела пальцеобразные выпячивания. Эухроматин располагался в центральных участках ядра. Цистерны гранулярной эндоплазматической сети имели неравномерные умеренно расширенные пространства, которые участками приобретали сферическую форму. В клетке визуализировались секреторные гранулы и немногочисленные митохондрии. Апикальный конец фолликулярных клеток содержал неизмененные низкие микроворсинки. Среди типичных митохондрий встречались крупных размеров с размытым содержимым. Лизосомы располагались поодиночке, реже группами. На 24-е сутки наблюдения клетки имели как кубическую, так и призматическую форму, а в единичных случаях плоскую. Неактивный хроматин тонким ободком локализовался под извилистой кариолеммой. Просветы цистерн гранулярной эндоплазматической сети были неравномерно расширены. Микроворсинки имели средние размеры. Лизосомы разной величины поодиночке или группами располагались в цитоплазме. Как и в группе 1БНД, на третьи сутки наблюдения функциональное состояние тироцитов соответствовало гипофункции ($17,50 \pm 0,22$ балла) и на 24-е сутки восстанавливалось до нормофункции ($33,80 \pm 0,20$ балла).

В группе 2БНД+М прослеживались однонаправленные изменения с аналогичными в группе 1БНД+М. Из особенностей стоит отметить, что активный хроматин занимал преимущественно центральные отделы кариоплазмы, была выявлена клетка с расположением неактивного хроматина в виде «дорожки», встречались лизосомы разного размера с электронно-плотным гетерогенным содержимым, короткие микроворсинки. В поздние сроки эухроматин преобладал в центре ядра с неровными контурами. Определялись

¹Способ оценки функционального состояния тироцитов щитовидной железы: патент 2808900 Российская Федерация: МПК G01N 33/483 (2006.01) / В.Н. Морозов, В.И. Лузин, Е.Н. Морозова; патентообладатель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». №2023111728; заявлено 05.05.2023; опубликовано 05.12.2023. Бюл. №34. URL: <https://rcis.bsu.edu.ru/upload/iblock/537/2808900.PDF>

²Определение функционального состояния тироцитов на электронограммах: свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2023682025 Российская Федерация / В.Н. Морозов; патентообладатель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». №2023681092; заявлено 13.10.2023; зарегистрировано 20.10.2023 в Реестре программ для ЭВМ ФИПС. URL: <https://rcis.bsu.edu.ru/rcis/databases/detail.php?ID=798051>

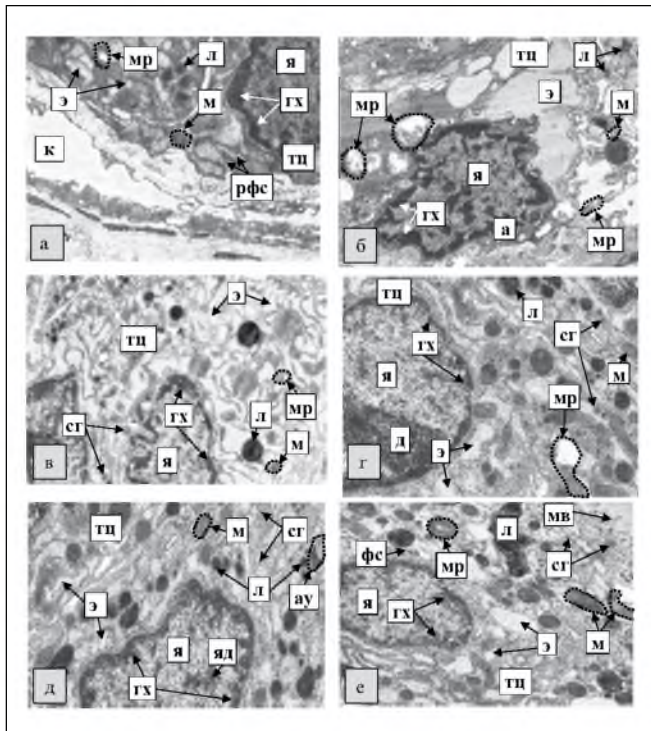


Рисунок 1. Электронно-микроскопические особенности тироцитов щитовидной железы половозрелых крыс на третьи сутки эксперимента (а – группа 1БНД, б – группа 2БНД, в – группа 1БНД+М, г – группа 2БНД+М, д – группа 1БНД+С, е – группа 2БНД+С): тц – тироцит, я – ядро, гх – гетерохроматин, д – гетерохроматин в виде дорожки, яд – ядрышко, э – гранулярная эндоплазматическая сеть, м – митохондрии, мр – митохондрии с разрушенным участком, л – лизосомы, ау – аутофагосома, сг – секреторные гранулы, мв – микроворсинка, к – капилляр, рфс – рыхло расположенные фибриллярные структуры в полости цистерны гранулярной эндоплазматической сети, фс – концентрически скрученные фибриллярные структуры в полости цистерны гранулярной эндоплазматической сети, а – клетка с признаками апоптоза. Ув. ×8000.

Figure 1. Electron microscopic features of mature rat's thyroid gland thyrocytes on the day 3 of the experiment (a – group 1SBD, b – group 2SBD, c – group 1SBD+M, d – group 2SBD+M, e – group 1SBD+S, f – group 2SBD+S): тц – thyrocyte, я – nucleus, гх – heterochromatin, д – heterochromatin in the form of a lane, яд – nucleolus, э – rough endoplasmic reticulum, м – mitochondria, мр – mitochondria with a destroyed area, л – lysosomes, ау – autophagosome, сг – secretory granules, мв – microvilli, к – capillary, рфс – loosely located fibrillar structures in the cavity of the cistern of the rough endoplasmic reticulum, фс – concentrically twisted fibrillar structures in the cavity of the cistern of the rough endoplasmic reticulum, а – cell with signs of apoptosis. Magnification ×8000.

круглые, реже овальные, мелкие митохондрии. Оценка функционального состояния тироцитов на электронограммах щитовидной железы крыс группы 2БНД+М показала, что на третьи сутки оно было пониженным, как и в группе 2БНД ($15,00 \pm 0,15$ балла), однако на 24-е сутки восстанавливалось до нормальной функции, в отличие от группы 2БНД ($31,10 \pm 0,28$ балла).

Анализ структурных особенностей тироцитов на электронограммах в группе 1БНД+С выявил положительную динамику, как и в группе 1БНД+М. С учетом общего характера изменений необходимо также отметить выявленные особенности: контуры ядра были волнистые, определялось ядрышко, лизосомы имели разный размер, встречались единичные секреторные гранулы, аутофагосомы и митохондрии с нарушением целостности мембраны (в ранние сроки наблюдения), а также преимущественно овальной формы типичные

митохондрии (в поздние сроки наблюдения) (**рисунок 1**). Гипофункция тироцитов была установлена при оценке их функционального состояния на третьи сутки наблюдения ($16,90 \pm 0,18$ балла) и нормофункция – на 24-е сутки ($32,60 \pm 0,16$ балла).

Ультраструктурные изменения в группе 2БНД+С сопоставимы с группой 1БНД+С, но имелись некоторые отличия. Так, в начале наблюдения эухроматин располагался в центральных участках ядра между гетерохроматином. Встречались лизосомы крупных размеров с электронно-плотным гетерогенным содержимым. В полости цистерн гранулярной эндоплазматической сети выявлялись концентрически скрученные фибриллярные структуры. Встречались митохондрии типичного строения, овальные или круглые в сечении, с плотным или частично разрушенным содержимым. К 24-м суткам часть контуров ядра имела вид ямкообразных углублений. Лизосомы на периферии цитоплазмы могли располагаться группами, а в ее центре – поодиночке (**рисунок 2**). Оценка функционального состояния тироцитов на электронограммах показала, что на третьи и 24-е сутки оно соответствовало гипофункции ($13,60 \pm 0,16$ и $19,30 \pm 0,21$ балла).

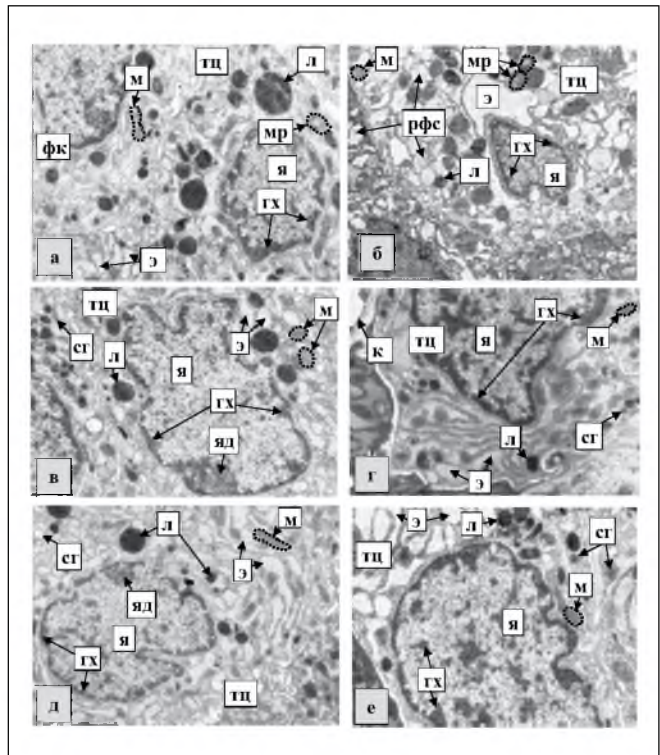


Рисунок 2. Электронно-микроскопические особенности тироцитов щитовидной железы половозрелых крыс на 24-е сутки эксперимента (а – группа 1БНД, б – группа 2БНД, в – группа 1БНД+М, г – группа 2БНД+М, д – группа 1БНД+С, е – группа 2БНД+С): тц – тироцит, я – ядро, гх – гетерохроматин, яд – ядрышко, э – гранулярная эндоплазматическая сеть, м – митохондрии, мр – митохондрии с разрушенным участком, л – лизосомы, сг – секреторные гранулы, к – капилляр, рфс – рыхло расположенные фибриллярные структуры в полости цистерны гранулярной эндоплазматической сети. Ув. ×8000.

Figure 2. Electron microscopic features of mature rat's thyroid gland thyrocytes on the day 24 of the experiment (a – group 1SBD, b – group 2SBD, c – group 1SBD+M, d – group 2SBD+M, e – group 1SBD+S, f – group 2SBD+S): тц – thyrocyte, я – nucleus, гх – heterochromatin, яд – nucleolus, э – rough endoplasmic reticulum, м – mitochondria, мр – mitochondria with a destroyed area, л – lysosomes, сг – secretory granules, к – capillary, рфс – loosely located fibrillar structures in the cavity of the cistern of the rough endoplasmic reticulum. Magnification ×8000.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно работам исследователей, бензоат натрия вызывает дисбаланс окислительно-антиокислительной системы через активацию перекисного окисления липидов, увеличение свободных форм кислорода и ингибирование антиоксидантных ферментов. При этом он способен активизировать процессы апоптоза и увеличивать уровень воспалительных цитокинов – $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IFN-}\gamma$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 (последнее по принципу «замкнутого круга» усиливают окислительный стресс) [9]. Также консервант способен повреждать ДНК [10], цитолемму и внутреннюю мембрану митохондрий, снижать уровень гемоглобина и значение индекса митотического деления [11]. Имеются данные о том, что бензоат натрия снижает уровень T_3 , T_4 и тиреотропного гормона [12], а также повышает уровень Na^+ [10]. Длительное употребление бензоата натрия, согласно уже опубликованным данным автора статьи, на ультраструктурном уровне подтверждает зависимость от дозы снижение функции фолликулярных клеток [3]. Далее в ходе эксперимента после двухмесячного использования консерванта наносился дефект в большеберцовых костях. По данным литературы, такое воздействие практически не оказывает влияния на уровень тиреотропного гормона, при этом также уменьшается уровень T_3 и T_4 [13]. На фоне гипофункции тироцитов, вызванной бензоатом натрия и травмой, включается механизм «обратной петли» (так как бензоат натрия уже не поступает в организм) и уровень тиреотропного гормона может восстанавливаться или возрастать [14], вызывая гипертрофию тироцитов [15]. В литературе данный факт объясняется несколькими механизмами. Во-первых, считается, что при повреждении плазмолеммы и митохондрий может нарушаться работа Na^+/K^+ насоса [16, 17]. Во-вторых, изменения в генетическом материале способствуют синтезу нетипичных тиреоглобулинов, упаковка которых происходит неправильно, с последующим их захватом и накоплением в эндоплазматической сети, что приводит к развитию ее стресса и гипофункции фолликулярных клеток. Этот процесс является обратимым и зависит от природы патологического фактора, его дозы и длительности влияния [14]. Вышеперечисленное позволяет объяснить, что кубическая (реже призматическая) форма клеток обусловлена наличием растянутых канальцев гранулярной эндоплазматической сети в тироцитах (в ее полостях в единичных случаях определяются концентрически скрученные фибриллярные структуры), то есть так называемым ее стрессом, что вместе с низкими микроворсинками, частью митохондрий с разрушенным матриксом, единичными секреторными гранулами и обилием гетерохроматина в ядре морфологически подтверждают гипофункцию клеток в ранние сроки наблюдения. Учитывая динамику положительных изменений, проявляющуюся в большей или меньшей степени на 24-е сутки, по сравнению с контролем (группа КД), можно утверждать, что изменения, вызванные бензоатом натрия, являются обратимыми. Также следует отметить, что ультраструктурные изменения не достигают данных группы сравнения даже в группе 1БНД.

Учитывая механизм действия и нарушения, индуцированные бензоатом натрия, для их сглаживания перед нанесением травмы кости были использованы два корректора – мексидол и селеназа.

При отщеплении протона от 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина (первый компонент препарата мексидола) он связывается с перокси- и алкокси-радикалами, нейтрализуя их (антиоксидантная активность). Остаток янтарной кислоты (второй компонент препарата мексидола) способен поддерживать работу сукцинатоксидазного звена цикла Кребса в условиях дефицита кислорода. Препарат также способен повышать активность селен-зависимой глутатионпероксидазы [18].

Селен входит в состав глутатионпероксидазы, йодтиронин-дейодиназы 1, 2 и 3 типов, а также тиоредоксинредуктазы. Глутатионпероксидаза препятствует накоплению свободных радикалов (фермент антиоксидантной защиты); йодтиронин-дейодиназы 1 и 2 типа может синтезироваться в щитовидной железе и инициирует превращение тироксина в трийодтиронин; йодтиронин-дейодиназы 3 типа синтезируется только глиальными клетками, кожей и плацентой и инактивирует T_3 и T_4 ; тиоредоксинредуктаза восстанавливает тиоредоксин с участием $\text{НАДФ}+\text{H}^+$, который является донором атомов водорода для восстановительных процессов (в частности для стабилизации внеклеточных белков, содержащих дисульфидные связи, а также восстанавливает ряд биологически активных соединений, в том числе и глутатионпероксидазу) [19, 20]. Данный химический элемент способен контролировать работу генов (CASP-3 и CASP-9), отвечающих за митохондриальный путь самозапрограммированной клеточной гибели [21].

Вышеуказанные механизмы дают возможность объяснить зависимость от дозы менее выраженные изменения в группах с использованием мексидола и селеназы, обусловленные приемом консерванта и сквозным дефектом кости (причем на третьи и 24-е сутки только в группах 1БНД+М и 1БНД+С ультраструктурные признаки приближаются к аналогичным в группе контроля). Оба препарата вызывают однонаправленные электронномикроскопические изменения, позволяющие в разной мере снижать выраженность морфологических проявлений гипофункции тироцитов на протяжении репаративного остеогенеза.

■ ВЫВОДЫ

1. Шестидесятисуточное введение бензоата натрия и нанесение дефекта в большеберцовых костях ультрамикроскопически проявляется в виде гипофункции тироцитов щитовидной железы крыс на 3 сутки эксперимента. В группе, в которой крысы получали бензоат натрия в дозе 500 мг/кг массы тела до момента моделирования перелома кости, гипофункция тироцитов сменялась нормофункцией на 24 сутки, в то время как при введении данного консерванта в дозе 1000 мг/кг восстановление функционального состояния не наступало.

2. Использование корректоров – мексидола и селеназы – электронно-микроскопически проявляется снижением функции тироцитов на 3 сутки наблюдения, однако к 24 суткам функциональное состояние восстанавливается до нормофункции, особенно в группах, в которых бензоат натрия вводили в дозе 500 мг/кг, что связано со способностью препаратов воздействовать на звенья механизмов действия, как бензоата натрия, так и травмы. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе автора без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the author's initiative without external funding.
Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of interest. The author declares that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Соответствие принципам этики. Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по биоэтике ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», протокол №2 от 25.03.2022 г.	Compliance with ethical principles. The research protocol is approved on the session of the Commission for Bioethics of Luhansk State Medical University, Protocol No. 2 dated 25.03.2022.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sarne D. *Effects of the Environment, Chemicals and Drugs on Thyroid Function*. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2016.
2. Economidou F, Douka E, Tzanela M, et al. Thyroid function during critical illness. *Hormones (Athens)*. 2011;10(2):117-24. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1301>
3. Morozov VN, Morozova EN, Tverskoi AV, et al. 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):162-66. (In Russ.). [Морозов В.Н., Морозова Е.Н., Тверской А.В., и др. Ультрамикроскопические особенности строения тироцитов щитовидной железы крыс после 60-дневной интоксикации бензоатом натрия. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(1):162-66]. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-1-162-166>
4. Kaur A, Gill PPS, Jawandha SK. Effect of sodium benzoate application on quality and enzymatic changes of pear fruits during low temperature. *J Food Sci Technol*. 2019;56(7):3391-98. <https://doi.org/10.1007/s13197-019-03823-5>
5. Hoa NT, Van Bay M, Mechler A, et al. Theoretical insights into the antiradical activity and copper-catalysed oxidative damage of mexidol in the physiological environment. *R Soc Open Sci*. 2022;9(1):211239. <https://doi.org/10.1098/rsos.211239>
6. Pfister C, Dawczynski H, Schingale FJ. Sodium selenite and cancer related lymphedema: Biological and pharmacological effects. *J Trace Elem Med Biol*. 2016;37:111-16. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.05.005>
7. Luzin VI, Ivchenko DV, Pankrat'ev AA. Method for modeling a bone defect in laboratory animals. *Ukrainian morphological almanac*. 2005;8(2):162. (In Russ.). [Лужин В.И., Ивченко Д.В., Панкратьев А.А. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных. *Український медичний альманах*. 2005;8(2):162].
8. Rybolovlev YuR, Rybolovlev RS. Dosing of substances for mammals by constants of biological activity. *Reports of the USSR Academy of Sciences*. 1979;6:1513-16. (In Russ.). [Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. *Доклады АН СССР*. 1979;6:1513-16].
9. Walczak-Nowicka LJ, Herbet M. Sodium Benzoate – Harmfulness and Potential Use in Therapies for Disorders Related to the Nervous System: A Review. *Nutrients*. 2022;14:1497. <https://doi.org/10.3390/nu14071497>
10. Mohiuddin M, Rokeya B, Al-Shoeb MA, et al. Sodium benzoate in locally available soft drinks and its effect on DNA damage and liver function in rats. *Dhaka Univ J Biol Sci*. 2022;30(3CSD):371-83. <https://doi.org/10.3329/dujbs.v30i3.59030>
11. Shahmohammadi M, Javadi M, Nassiri-Asl M. An Overview on the Effects of Sodium Benzoate as a Preservative in Food Products. *Biotech Health Sci*. 2016;3(3):e35084. <https://doi.org/10.17795/bhs-35084>
12. Najah A. Effect of Sodium Benzoate in the Level of Thyroid Stimulating Hormone and the Level of Thyroxin Hormone in Mature Albino Male Rats. *J Kerbala Univ*. 2015;13(1):295-99.
13. Gibson SC, Hartman DA, Schenck JM. The Endocrine Response to Critical Illness: Update and Implications for Emergency Medicine. *Emerg Med Clin N Am*. 2005;23:909-29. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2005.03.015>
14. Morishita Y, Kabil O, Young KZ, et al. Thyrocyte cell survival and adaptation to chronic endoplasmic reticulum stress due to misfolded thyroglobulin. *J Biol Chem*. 2020;295(20):6876-87. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.012656>
15. Shakoore S, Ismail A, Zia-Ur-Rahman, et al. Impact of tartrazine and curcumin on mineral status, and thyroid and reproductive hormones disruption in vivo. *International Food Research Journal*. 2022;29(1):186-99. <https://doi.org/10.47836/ifrj.29.1.20>
16. Al-Seenia MN, El Rabeyb HA, Al-Hamed AM, et al. Nigella sativa oil protects against tartrazine toxicity in male rats. *Toxicology Reports*. 2018;5:146-55. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.12.022>
17. Elkalawy SAM, Abo-Elmour RK, El Deeb DF, et al. 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. <https://doi.org/10.1097/01.EHX.0000424169.63765.ac>
18. Schulkin AV. Mexidol: modern aspects of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Farmateka*. 2016;s4:65-71. (In Russ.). [Шулькин А.В. Мексидол: современные аспекты фармакокинетики и фармакодинамики. *Фарматека*. 2016;s4:65-71. URL: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/33771>
19. Cațianis AG, Virgolici B, Dogaru BC, et al. From selenium to selenoproteins and their role – minireview. *Acta Medica Transilvanica*. 2020;25(3):56-9. <https://doi.org/10.2478/amtsb-2020-0052>
20. Troshina EA, Senyushkina ES, Terekhova MA. The role of selenium in the pathogenesis of thyroid diseases. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(4):192-205. (In Russ.). [Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2018;14(4):192-205]. <https://doi.org/10.14341/ket10157>
21. Li S, Sun W, Zhang K, et al. Selenium deficiency induces spleen pathological changes in pigs by decreasing selenoprotein expression, evoking oxidative stress, and activating inflammation and apoptosis. *J Anim Sci Biotechnol*. 2021;12(1):65. <https://doi.org/10.1186/s40104-021-00587-x>