

Морозов В.Н.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И ИХ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПОСЛЕ 60-ТИ СУТОЧНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

Аннотация. Введение. Бензоат натрия является одним из наиболее применяемым консервантом в процессе производства продуктов питания и фармацевтической промышленности. Однако, установлены его цитотоксическое действие на гепатоциты, эпителий канальцев нефрона, способность вызывать повреждение ДНК ядер эпителиальных клеток и митохондрий, индуцировать аллергические реакции. При этом, в литературе практически отсутствуют сведения о влиянии длительного введения бензоата натрия на морфологию надпочечных желез.

Цель. Изучение гистологического строения и морфометрических параметров надпочечных желез крыс после 60-ти суточного введения бензоата натрия.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 90 белых крысах-самцах, распределенных на три группы. Животным первой группы внутрижелудочно вводили физиологический раствор в течение 60 суток, а крысам второй и третьей групп – бензоат натрия в дозе 500 и 1000 мг/кг массы тела. Сроки эксперимента составили 3, 10, 15, 24 и 45 сутки. Изменения гистологического строения надпочечных желез оценивались при помощи световой микроскопии, а для количественной оценки проводили морфометрию. Подсчитывали количество ядер эндокриноцитов на единицу площади в клубочковой, пучковой, сетчатой зонах, а также количество ядер хромоаффинных клеток в мозговом веществе, измеряли средние диаметры их ядер, а также вычисляли индексы функциональной активности клеток. Статистическую значимость различий устанавливали параметрическим критерием Стьюдента.

Результаты. Введение в течение 60-ти суток бензоата натрия в дозах 500 и 1000 мг/кг сопровождалось дозозависимыми изменениями гистологического строения надпочечных желез крыс, которое заключалось в нарушении нормальной гистоархитектоники, набухании адренкортикоцитов, вакуолизации их цитоплазмы, появлении клеток с пикнотическими ядрами и участками деструкции в пучковой и клубочковой зонах. Индекс функциональной активности клеток пучковой зоны во второй группе уменьшался с 3 по 15 сутки на 12,83%, 13,33%, 11,90%, в клубочковой зоне в третьей группе - с 3 по 24 сутки на 10,16%, 9,78%, 10,01%, 8,57% и в пучковой зоне с 3 по 45 сутки на 19,86%, 17,53%, 17,25%, 14,68%, 12,37%.

Заключение. Вышеуказанные качественные и количественные данные могут свидетельствовать о снижении функциональной активности адренкортикоцитов пучковой и клубочковой зон коркового вещества, а их

выраженность и продолжительность в ходе эксперимента зависит от дозы вводимой пищевой добавки.

Ключевые слова: надпочечная железа, гистология, морфометрия, бензоат натрия

Morozov V.N.

HISTOLOGICAL CHANGES IN ADRENAL GLANDS AND THEIR MORPHOMETRIC PARAMETERS AFTER 60 DAYS EXPOSURE TO SODIUM BENZOATE

FSAEI HI«Belgorod National Research University», Belgorod, Russia

Annotation. Introduction. Sodium benzoate is one of the most used preservatives in the food and pharmaceutical industries. However, its cytotoxic effect on hepatocytes, the epithelium of nephron tubules, the ability to cause DNA damage to the nuclei of epithelial cells and mitochondria, and to induce allergic reactions have been established. Although, almost no information in the literature on the effect of prolonged administration of sodium benzoate on the morphology of the adrenal glands.

Aim. Study of the histological structure and morphometric parameters of the adrenal glands of rats after a 60-day administration of sodium benzoate.

Materials and methods. The experiment was carried out on 90 white male rats divided into three groups. Animals of the first group were intragastrically injected with saline solution for 60 days, and rats of the second and third groups - sodium benzoate at a dose of 500 and 1000 mg/kg of body weight. The terms of the experiment were 3, 10, 15, 24 and 45 days. Changes in the histological structure of the adrenal glands were assessed using light microscopy, and morphometry was performed for quantitative assessment. The number of endocrinocyte nuclei per unit area in the zona glomerulosa, fasciculata and reticularis was measured, as well as the number of chromaffin cell nuclei in the medulla, the average diameters of their nuclei, and the indices of cell functional activity were calculated. The statistical significance of the differences was determined by the parametric Student test.

Results. The introduction of sodium benzoate at doses of 500 and 1000 mg/kg for 60 days was accompanied by dose-dependent changes in the histological structure of the rat's adrenal glands, which consisted in a violation of normal histoarchitectonics, swelling of adrenocorticoocytes, vacuolization of their cytoplasm, the appearance of cells with pycnotic nuclei and sites of destruction in the zona fasciculata and glomerulosa. The functional activity index of the zona fasciculata cells in the second group decreased from days 3rd to 15th by 12,83%, 13,33%, 11,90%, and in the third group - from 3rd to 24th days by 10,16%, 9,78%, 10,01%, 8,57% in the zona glomerulosa and from 3rd to 45th days by 19,86%, 17,53%, 17,25%, 14,68%, 12,37% in the zona fasciculata.

Conclusion. The above qualitative and quantitative data may indicate a decrease in the functional activity of adrenocorticoocytes in the zona glomerulosa and fasciculata of the adrenal cortex, and their severity and duration during the experiment depend on the dose of the administered food supplement.

Keywords: adrenal gland, histology, morphometry, sodium benzoate.

Введение. Бензоат натрия является одним из наиболее применяемым консервантом в процессе производства продуктов питания поскольку обладает выраженным бактериостатическим и

фунгицидным действиями. Кроме пищевой промышленности, бензоат натрия включается в состав оболочек лекарственных препаратов, косметики, средств личной гигиены для увеличения сроков их хранения [9]. Однако, в литературе появляется все больше информации о побочных действиях данной пищевой добавки. Так, установлены ее цитотоксическое действие на гепатоциты, эпителий канальцев нефрона, способность вызывать повреждение ДНК ядер эпителиальных клеток и митохондрий, индуцировать аллергические реакции [4, 13, 14]. С другой стороны, доказана эффективность бензоата натрия в составе комплексного лечения печеночной энцефалопатии для снижения гипераммониемии и нейродегенеративных заболеваний, таких как Болезнь Паркинсона и Альцгеймера в качестве средства с нейропротекторными свойствами [5, 7, 8]. Вышеизложенное указывает на то, что изучены как положительные, так и отрицательные аспекты действия бензоата натрия и актуальным является продолжение выяснения механизмов всестороннего действия данной пищевой добавки на организм.

Надпочечники являются важными органами регуляции жизненно важных функций организма, его адаптации к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды. В процессе адаптации к действию фактора принимают участие все зоны коркового вещества надпочечников, поэтому представляется возможным произвести оценку как его выраженности, так и продолжительности [2].

Цель исследования. Изучение гистологического строения и морфометрических параметров надпочечных желез крыс после 60-ти суточного введения бензоата натрия.

Материал и методы исследования. Девяносто белых крыс-самцов массой 200-210 г. (половозрелый возраст) были распределены на 3 группы (таблица 1).

Таблица 1.

Группа	Характеристика
Контрольная (30 особей)	Крысам данной группы при помощи желудочного зонда вводили 1 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида в течение 60 суток
Группа БН1 (30 особей)	В эквивалентном объеме и сроки животным вводили бензоат натрия (Eastman Chemical B.V., Нидерланды) в дозе 500 мг/кг/массы тела
Группа БН2 (30 особей)	В данной группе доза вводимого бензоата натрия была увеличена до 1000 мг/кг

Содержание и манипуляции над животными проводились в соответствии с правилами содержания экспериментальных животных, установленной Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза [6]. Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по биоэтике ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», протокол №2 от 25.03.2022 г. Сроки эксперимента составили 3, 10, 15, 24 и 45 сутки после окончания двухмесячного воздействия физиологического раствора или бензоата натрия. Путем ингаляции смертельной дозы диэтилового эфира животных умерщвляли, декапитировали, извлекали надпочечные железы, осуществляли гистологическую проводку по стандартному протоколу. Полученные на микротоме срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Для визуальной оценки гистологических изменений на полученных срезах, для проведения замеров их структурных компонентов, а также фотографирования использовали программно-аппаратный комплекс, состоящий из персонального компьютера (программное обеспечение «Nis-

ElementsBR 4.60.00»), микроскопа «NikonEclipseNi» и цифровой камеры «NikonDS-Fi3» (Nikon Corporation, Japan). Качественные изменения гистологического строения надпочечных желез оценивались на всех срезах, имеющихся на стеклопрепарате, производили подсчет количества ядер эндокриноцитов на единицу площади в клубочковой, пучковой, сетчатой зонах (V), а также количество ядер хромаффинных клеток в мозговом веществе, измеряли средние диаметры их ядер (СДЯ, квадратный корень из произведения большего и малого диаметров ядер), а также вычисляли индексы функциональной активности клеток во всех зонах по формуле $(V \times \text{СДЯ} / 20)$ [1]. Числовые данные загружали в лицензионные компьютерные программы «MSExcel» (Microsoft, USA), а также «Statistika 5.1» (StatSoft Inc., USA): вычисляли средние значения, стандартную ошибку, стандартное отклонение и различия показателей контрольной и экспериментальной групп в процентах. Тип распределения данных проверяли при помощи критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, а статистическую значимость различий - параметрическим критерием Стьюдента-Фишера при вероятности ошибки менее 5%.

Результаты. В контрольной группе крыс надпочечник снаружи был покрыт капсулой, имеющей ровную или с участками слегка волнистой поверхности (рис. 1). От капсулы вглубь органа проникали тонкие прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани. Паренхима органа подразделялась на корковое и мозговое вещество. Эндокриноциты коркового вещества под капсулой формировали клубочковую зону (морфологически клетки были круглой или кубической формы). Глубже эндокриноциты формировали пучковую зону (морфологически клетки были кубической или призматической формы). Далее эндокриноциты формировали сетчатую зону коркового вещества надпочечников

(морфологически клетки были кубической или округлой формы). Мозговое вещество состояло из крупных эндокриноцитов, расположенных группами, которые разграничивали друг от друга сосуды (синусоиды), заполненные форменными элементами крови.

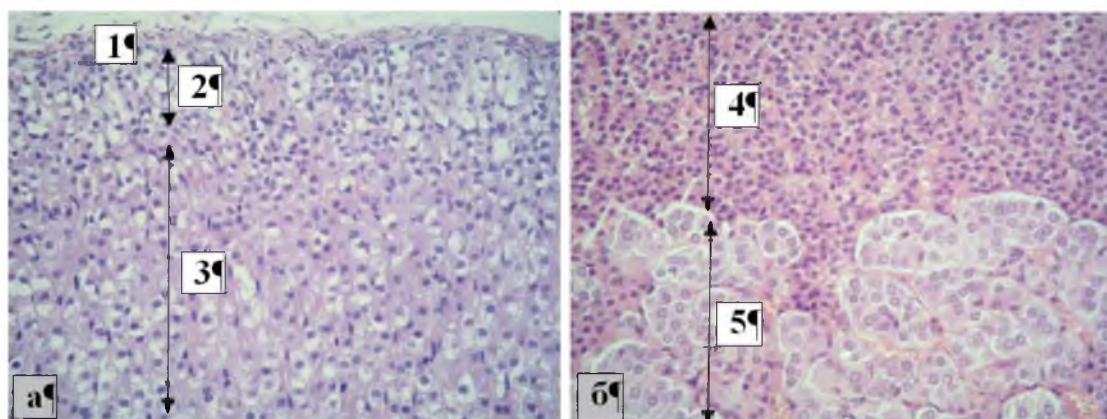


Рис. 1. Микроскопические особенности строения надпочечников в контроле (а, б): 1 – капсула; 2 – клубочковая зона; 3 – пучковая зона; 4 – сетчатая зона; 5 – мозговое вещество. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 400$.

У крыс контрольной группы в ходе наблюдения (с 3 по 45 сутки) количество ядер клеток на единицу площади в клубочковой зоне уменьшалось с $21,23 \pm 0,47$ по $20,70 \pm 0,32$ шт., в пучковой зоне – увеличивалось с $12,59 \pm 0,34$ по $13,11 \pm 0,42$ шт., в сетчатой зоне – уменьшалось с $24,53 \pm 0,41$ по $24,29 \pm 0,29$ шт., а в мозговом веществе – возрастало с $12,99 \pm 0,23$ по $13,14 \pm 0,13$ шт. Средний диаметр ядер эндокриноцитов пучковой зоны надпочечных желез изменялся в пределах $5,36 \pm 0,06$ - $5,41 \pm 0,06$ мкм, в пучковой зоне – $6,14 \pm 0,07$ - $6,22 \pm 0,07$, в сетчатой зоне – $5,59 \pm 0,06$ - $5,46 \pm 0,05$, а в мозговом веществе – $7,20 \pm 0,07$ - $7,22 \pm 0,5$ (табл. 1). Наименьшая плотность эндокриноцитов коркового вещества наблюдалась в пучковой зоне и мозговом веществе, а наибольшая – в сетчатой зоне. Наибольшие

средние значения диаметров ядер эндокриноцитов были выявлены в мозговом веществе, а наименьшие – в клубочковой и пучковой зонах. Индекс функциональной активности клеток клубочковой зоны в период с 3 по 45 сутки наблюдения колебался в пределах $5,57 \pm 0,17$ - $5,70 \pm 0,19$, пучковой зоны – $3,87 \pm 0,15$ - $4,08 \pm 0,18$, сетчатой зоны – $6,63 \pm 0,14$ - $6,86 \pm 0,15$, а хромаффинных клеток мозгового вещества – $4,69 \pm 0,13$ - $4,74 \pm 0,11$ (табл. 2).

У животных в группе БН1 на 3 и 10 сутки наблюдения надпочечник был покрыт капсулой, имеющей слабо волнистые очертания. В клубочковой зоне группами встречались клетки с вакуолизированной цитоплазмой. Часть из них содержала пикнотические ядра. В пучковой зоне ряд клеток приобретали полиморфный характер. Часть из них имели морфологию типичных активных и неактивных эндокриноцитов. Некоторые вакуолизированные клетки содержали ячеистую цитоплазму, в других определялось пикнотическое ядро, а часть клеток была сферической формы (рис. 2). В единичных случаях встречались участки с деструкцией паренхимы, в виде небольшого островка. В сетчатой зоне встречались эндокриноциты со светлой цитоплазмой. Клетки мозгового вещества надпочечников имели бледно-розовую цитоплазму. К 15 и 24 суткам наблюдения капсула имела волнистые контуры. В клубочковой зоне определялись одиночные или небольшими группами эндокриноциты с вакуолизированной цитоплазмой. В пучковой зоне выявлялись морфологически активные и неактивные адренокортикоциты. Сетчатая зона содержала единичные эпителиоциты с бледно-розовой цитоплазмой. В мозговом веществе встречались хромаффинные клетки со светлой цитоплазмой. К 45 суткам наблюдения морфологическая картина приближалась к контролю.

В группе БН1 морфометрическое исследование показало, что все изучаемые показатели изменялись в сторону уменьшения, по сравнению с параметрами контрольной группы, однако статистически достоверные отличия определялись в пучковой зоне. Количество ядер клеток в пучковой зоне коркового вещества надпочечных желез и средние диаметры их ядер были меньше с 3 по 15 сутки эксперимента соответственно на 9,14%, 9,31%, 8,45% и 4,05%, 4,36%, 3,74%, а индекс функциональной активности – на 12,83%, 13,33%, 11,90% ($p < 0,05$).

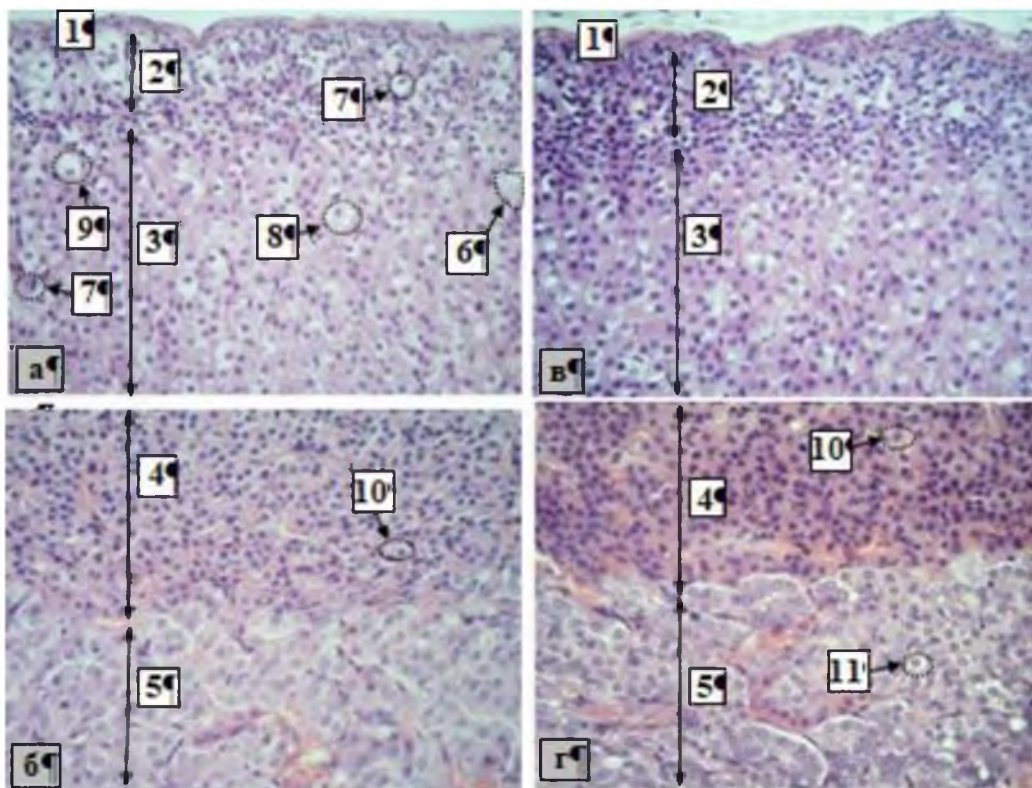


Рис. 2. Микроскопические особенности строения надпочечников в группе БН1 на 3 сутки (а, б) и 24 сутки (в, г) эксперимента: 1 – капсула; 2 – клубочковая зона; 3 – пучковая зона; 4 – сетчатая зона; 5 – мозговое вещество; 6 – участок с деструктивными изменениями; 7 – адренокортикоцит с пикнотическим ядром; 8 – адренокортикоцит с ячеистойцитоплазмой; 9 – адренокортикоцит с вакуолизированной цитоплазмой сферической формы; 10 – адренокортикоцит с бледно-розовой цитоплазмой; 11 – хромаффиноцит со светлой

цитоплазмой. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 400$.

У крыс в группе БН2 на 3, 10 и 15 сутки наблюдения надпочечник был покрыт капсулой, имеющей волнистые очертания. В клубочковой зоне группами встречались клетки с вакуолизированной цитоплазмой. Некоторые из них содержали пикнотические ядра. Пучковая зона была полиморфной. Среди типичных активных и неактивных эндокриноцитов определялись вакуолизированные клетки со сферическим или пикнотическим ядром. Между последними выявлялись разного размера и формы островки с деструкцией адренокортикоцитов (рис. 3). Следует отметить, что разнообразные морфологические формы эндокриноцитов клубочковой и пучковой зон нарушали характерный данным участкам ход тяжей. В сетчатой зоне цитоплазма эндокриноцитов имела разную интенсивность окраски от белой и бледно-розовой до розовой. Хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников имели бледно-розовую цитоплазму. К 24 и 45 суткам наблюдения капсула была волнистой. В клубочковой зоне определялись одиночные или группами эндокриноциты с вакуолизированной цитоплазмой. В пучковой зоне выявлялись морфологически активные и неактивные адренокортициты. В некоторых вакуолизированных эндокриноцитах не определялось ядро. Сетчатая зона содержала эпителиоциты с бледно-розовой цитоплазмой. В мозговом веществе определялись хромаффинные клетки со светлой или светло-розовой цитоплазмой.

В группе БН2 амплитуда изменений изучаемых параметров возрастала, и они сохранялись вплоть до 45 суток эксперимента, а достоверные отличия, кроме пучковой зоны зарегистрированы также и в клубочковой зоне. Количество ядер клеток на единицу площади в клубочковой зоне и средние диаметры их ядер были

меньше аналогичных параметров контрольной группы с 3 по 24 сутки на 6,31%, 6,09%, 6,23%, 5,21% и на 4,04%, 3,91%, 4,00%, 3,57%, в пучковой зоне – с 3 по 45 сутки на 12,99%, 10,84%, 11,41%, 10,02%, 8,93% и на 7,77%, 7,47%, 6,55%, 5,12%, 3,70%. Индекс функциональной активности эндокриноцитов клубочковой зоны уменьшался с 3 по 24 сутки на 10,16%, 9,78%, 10,01%, 8,57%, а в пучковой зоне – с 3 по 45 сутки на 19,86%, 17,53%, 17,25%, 14,68%, 12,37% ($p < 0,05$).

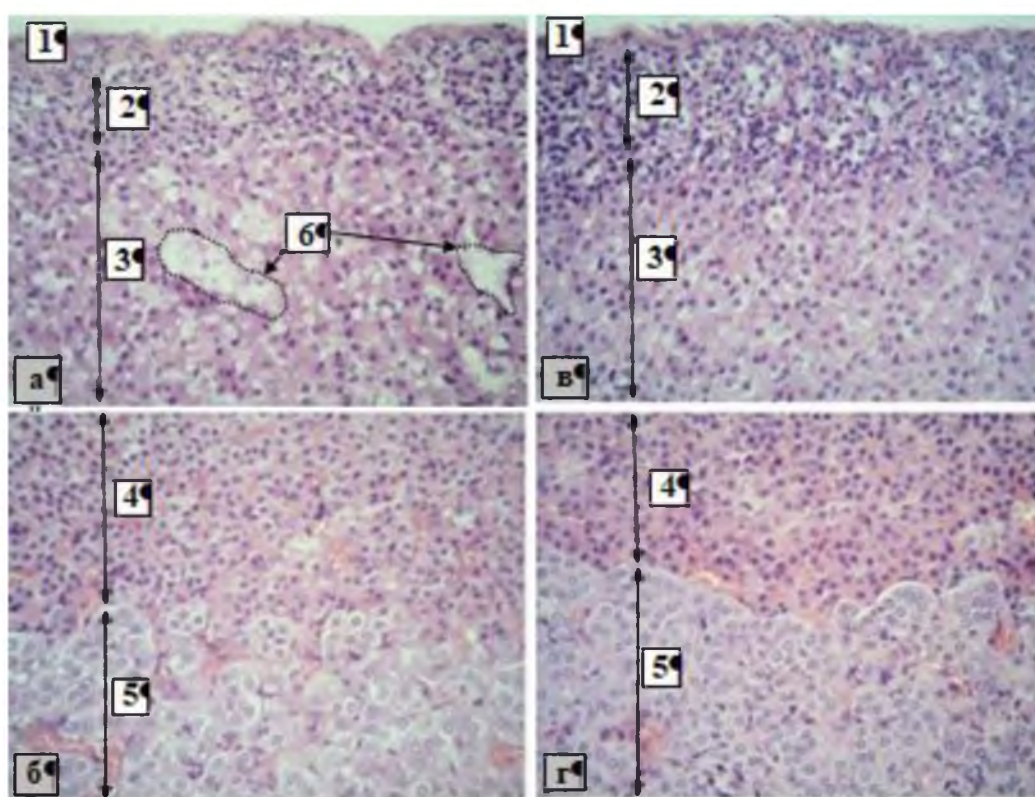


Рис. 3 . Микроскопические особенности строения надпочечников в группе БН2 на 3 сутки (а, б) и 24 сутки (в, г) эксперимента: 1 – капсула; 2 – клубочковая зона; 3 – пучковая зона; 4 – сетчатая зона; 5 – мозговое вещество; 6 – участок с деструктивными изменениями. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 400$.

Показатели гистоморфометрии надпочечных желез крыс в период реадaptации после 60-ти суточного воздействия бензоата натрия, ($M \pm m$)

реадaptация	Количество ядер клеток, шт./средний диаметр ядер, μM (клубочковая зона)	Количество ядер клеток, шт./средний диаметр ядер, μM (пучковая зона)	Количество ядер клеток, шт./средний диаметр ядер, μM (сетчатая зона)	Количество ядер клеток, шт./средний диаметр ядер, μM (мозговое вещество)
Контрольная группа				
3	21,23±0,47 5,36±0,06	12,59±0,34 6,14±0,07	24,53±0,41 5,59±0,06	12,99±0,23 7,20±0,07
10	20,88±0,44 5,33±0,05	12,66±0,36 6,16±0,08	24,43±0,35 5,56±0,08	13,11±0,19 7,17±0,05
15	21,01±0,41 5,37±0,06	12,65±0,36 6,11±0,07	24,43±0,38 5,59±0,07	13,06±0,23 7,23±0,06
24	20,84±0,33 5,36±0,03	12,84±0,38 6,18±0,08	24,40±0,34 5,51±0,05	13,14±0,13 7,22±0,05
45	20,70±0,32 5,41±0,06	13,11±0,42 6,22±0,07	24,29±0,29 5,46±0,05	13,14±0,20 7,22±0,05
Группа БН ₁				
3	20,73±0,49 5,29±0,05	11,44±0,30* 5,89±0,06*	23,95±0,32 5,45±0,07	12,89±0,22 7,13±0,05
10	20,52±0,33 5,27±0,05	11,48±0,22* 5,89±0,07*	23,83±0,34 5,42±0,07	12,90±0,19 7,12±0,08
15	20,64±0,39 5,29±0,08	11,58±0,26* 5,88±0,06*	23,79±0,43 5,38±0,05	12,84±0,16 7,16±0,08
24	20,67±0,37 5,30±0,05	12,28±0,29 6,06±0,06	23,98±0,30 5,48±0,06	13,03±0,15 7,20±0,08
45	20,70±0,25 5,33±0,07	13,09±0,34 6,16±0,08	24,20±0,25 5,44±0,04	13,10±0,23 7,17±0,08
Группа БН ₂				
3	19,89±0,27* 5,14±0,05*	10,95±0,31* 5,66±0,06*	23,86±0,32 5,41±0,08	12,66±0,27 7,06±0,07
10	19,61±0,27* 5,12±0,06*	11,28±0,36* 5,70±0,06*	23,78±0,30 5,41±0,08	12,74±0,17 7,09±0,05
15	19,70±0,26* 5,15±0,06*	11,20±0,23* 5,71±0,07*	23,73±0,34 5,38±0,07	12,68±0,20 7,12±0,09
24	19,75±0,28* 5,17±0,06*	11,56±0,28* 5,87±0,06*	23,92±0,36 5,43±0,06	12,88±0,22 7,12±0,07
45	20,29±0,31 5,24±0,06	11,94±0,31* 5,99±0,05*	24,00±0,36 5,37±0,06	12,98±0,15 7,15±0,06

Примечание: * - достоверное отличие групп БН₁ и БН₂ от контрольной группы.

Таблица 2

Интегративные морфометрические показатели надпочечных желез крыс в период реадaptации после 60-ти суточного воздействия бензоата натрия, ($M \pm m$)

реадaptация	Индекс функциональной активности (клубочковая зона)	Индекс функциональной активности (пучковая зона)	Индекс функциональной активности (сетчатая зона)	Индекс функциональной активности (мозговое вещество)
Контрольная группа				
3	5,70±0,19	3,87±0,15	6,86±0,15	4,69±0,13
10	5,57±0,17	3,90±0,16	6,80±0,19	4,70±0,10
15	5,64±0,17	3,87±0,15	6,83±0,19	4,73±0,12
24	5,59±0,12	3,98±0,17	6,74±0,15	4,74±0,08
45	5,60±0,15	4,08±0,18	6,63±0,14	4,74±0,11
Группа БН ₁				
3	5,49±0,18	3,37±0,12*	6,53±0,17	4,60±0,11
10	5,41±0,14	3,38±0,10*	6,46±0,18	4,60±0,12
15	5,46±0,18	3,41±0,11*	6,41±0,17	4,60±0,11
24	5,49±0,15	3,72±0,12	6,58±0,16	4,70±0,10
45	5,52±0,14	4,04±0,16	6,58±0,12	4,70±0,13
Группа БН ₂				
3	5,12±0,12*	3,10±0,12*	6,46±0,18	4,47±0,14
10	5,03±0,13*	3,22±0,13*	6,44±0,18	4,52±0,09
15	5,08±0,13*	3,20±0,10*	6,38±0,17	4,52±0,13
24	5,11±0,13*	3,39±0,12*	6,50±0,16	4,59±0,12
45	5,32±0,15	3,58±0,12*	6,45±0,17	4,64±0,09

Примечание: * - достоверное отличие групп БН₁ и БН₂ от контрольной группы.

Обсуждение. У половозрелых крыс контрольной группы выявлено увеличивающееся в ходе наблюдения количество ядер эндокриноцитов на единицу площади в пучковой зоне и хромаффинных клеток мозгового вещества и уменьшающееся

количество ядер клеток в клубочковой и сетчатой зонах. Данная динамика изменений в целом сходная с таковой, установленной Н.В. Ягловой и др. (2020): у крыс при переходе от пубертатного возраста к половозрелому отмечается уменьшение размеров клубочковой и сетчатой зон и увеличение пучковой зоны [3]. При этом, в настоящем исследовании четкая закономерность линейного возрастания или снижения среднего диаметра ядер клеток во всех зонах надпочечных желез не прослеживалась. По данным Ломтевой и др. (2017) у половозрелых самок-крыс значения ширины клубочковой зоны в ходе наблюдения статистически не значительно колебались в сторону уменьшения или увеличения; ширина пучковой зоны – вначале возрастала, затем снижалась до значения первого срока наблюдения, а затем статистически значительно возрастала к концу наблюдения. В случае с шириной сетчатой зоны ее значения возрастали с начальных сроков наблюдения к средним, а затем статистически не значительно снижались к концу наблюдения. Объем ядер клеток коркового вещества не имел какой-либо четкой динамики изменений в ходе наблюдения и колебался в статистически незначимых пределах в сторону уменьшения или увеличения, как и в настоящей работе [2]. В группах, где животные подвергались 60-ти суточному воздействию бензоата натрия имело место уменьшение количества ядер клеток на единицу площади в корковом и мозговом веществе и среднего диаметра их ядер, что можно объяснить генотоксическим влиянием бензоата натрия. По данным Saatchi C. et al. (2016) бензоат натрия вызывает прямое повреждение ДНК ядра и митохондрий клеток, образование микроядер и соответствующее снижение их митотической активности [12]. Согласно данным Prabantu V.M. et al. (2021) нарушение структуры ДНК закономерно сопровождается нарушением процессов транскрипции и трансляции и синтеза белка

в клетке [10]. Walczak-Nowicka L.J. et al. (2021) в своем исследовании показали, что бензоат натрия увеличивает продукцию свободных радикалов, которые нарушают баланс про- и антиоксидантной системы клетки, что приводит к перекисному окислению липидов биологических мембран и индукции апоптоза [15].

Надпочечные железы являются органами, которые наиболее подвержены воздействиям химических веществ, при этом наиболее чувствительными зонами коркового вещества являются пучковая и сетчатая в связи с активными процессами стероидогенеза в них. Мозговое вещество представляет собой часть органа, менее подверженного химически-индуцированным повреждениям, что связано с особенностями функционирования хромоаффинных клеток. Мозговое вещество по не изученному до конца механизму способно восстанавливать популяцию хромоаффинных клеток за 24 часа, по-видимому путем быстрого и упорядоченного процесса дифференцировки, а не митоза [11]. В настоящей работе в группе с введением бензоата натрия в дозе 500 мг/кг максимально выраженные изменения гистологического строения и морфометрических параметров зарегистрированы в пучковой зоне до 15 суток эксперимента, а при увеличении дозы вводимой пищевой добавки до 1000 мг/кг статистически значимые изменения выявлялись и в клубочковой зоне вплоть до 24 и 45 суток. При этом, в сетчатой зоне и мозговом веществе различия данных экспериментальных и контрольной группы не достигали доверительного интервала.

Заключение. Введение в течение 60-ти суток бензоата натрия вызывает дозозависимые изменения гистологического строения коркового и мозгового вещества надпочечных желез крыс, которое заключается в нарушении нормальной гистоархитектоники,

накоплении липидных капель в цитоплазме адренокортикоцитов и их набухании. По данным морфометрии установлено уменьшение количества ядер клеток на единицу площади и значений их средних диаметров во всех зонах, что является признаком уменьшения их пролиферативного потенциала и гормонпродуцирующей активности.

Исследование финансировалось из собственных средств.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков В.П. Новый подход к оценке морфофункционального состояния щитовидной железы. *Universum: Медицина и фармакология*, 12(13), 2014. URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1798>.
2. Ломтева Н.А., Яковенкова Л.А., Егоров М.А., Касимова С.К., Кондратенко К.Н. Морфофизиологические особенности надпочечников крыс при влиянии биологически активных веществ семян лотоса орехоносного. *Естественные науки*, 1(58):73-77, 2017.
3. Яглова Н.В., Обернихин С.С., Яглов В.В., Тимохина Е.П., Назимова С.В., Цомартова Д.А. Возрастные изменения структуры митохондрий – регулятор активности стероидогенеза в кортикостероцитах надпочечников крыс. *Клиническая и экспериментальная морфология*, 9(1):64-70, 2020. doi:10.31088/CEM2020.9.1.64-70.
4. Ali M.Y., Hassan G.M., Hassan A.M.S., Mohamed Z.A., Ramadan M.F. In vivogenotoxicity assessment of sunset yellow and sodium benzoate in female rats. *Drug Chem Toxicol.*,43(5):504-513, 2020. doi: 10.1080/01480545.2018.1510416.
5. 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.*, 35(4):e22720, 2021. doi: 10.1002/jbt.22720.

6. 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.

7. 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.*, 33(8):1030-33, 2019. doi: 10.1177/0269881119849815.

8. Misel M.L., Gish R.G., Patton H., Mendler M. Sodium benzoate for treatment of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol (NY)*, 9(4):219-227, 2013.

9. 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*, 16(5):868-880, 2017. doi: 10.1111/1541-4337.12284.

10. Prabantu V.M., Nagarajan N., Narayanaswamy S. Influence of Disease-Causing Mutations on Protein Structural Networks. *Front. Mol. Biosci.*, 7:620554, 2021. doi: 10.3389/fmolb.2020.620554.

11. Rosol T.J., Yarrington J.T., Latendresse J., Capen C.C. Adrenal gland: structure, function, and mechanisms of toxicity. *Toxicol Pathol.*, 29(1):41-48, 2001. doi: 10.1080/019262301301418847.

12. Saatchia C., Erdem Y., Bayramov R., Akalin H., Taşcıoğlu N., Ozkul Y. Effect of sodium benzoate on DNA breakage, micronucleus formation and mitotic index in peripheral blood of pregnant rats and their newborns. *Biotechnology and biotechnological equipment*, 30(6):1179-1183, 2016.

13. Sambu S., Hemaram U., Murugan R., Alsofi A.A. Toxicological and Teratogenic Effect of Various Food Additives: An Updated Review. *Biomed Res Int.*, 2022:6829409, 2022. doi:10.1155/2022/6829409.

14. Shahmohammadi M., Javadi M., Nassiri-Asl M. An Overview on the Effects of Sodium Benzoate as a Preservative in Food Products. *Biotech Health Sci.*3(3):e35084, 2016. doi: 10.17795/bhs-35084.

15. Walczak-Nowicka L.J., Herbet M. Sodium Benzoate-Harmfulness and Potential Use in Therapies for Disorders Related to the Nervous System: A Review. *Nutrients*, 14(7):1497, 2022. doi:10.3390/nu14071497.

Информация об авторах: Морозов Виталий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, РФ, 308015, Белгородская область, г. Белгород, ул. Победы, 85, morozov_v@bsu.edu.ru, (4722)30-42-22.