

© Морозов В.Н., 2024

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

В.Н. Морозов

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ ВВЕДЕНИЯ МЕКСИДОЛА ИЛИ СЕЛЕНАЗЫ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ И НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА В КОСТЯХ НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ И ПОКАЗАТЕЛИ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ, ФАЗОВОГО СОСТАВА БИОМИНЕРАЛА РЕГЕНЕРАТА

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, РФ

Цель. Оценить вклад фактора введения мексидола или селеназы на фоне шестидесятидневного воздействия бензоата натрия и фактора нанесения дефекта в большеберцовых костях на гистоморфометрические параметры щитовидной, околощитовидных желез и надпочечников, а также на показатели, характеризующие ультраструктуру и фазовый состав минерального компонента регенерата большеберцовых костей в разные фазы репаративной регенерации костей.

Материал и методы. Исследование проведено на 360 белых самцах-крысах зрелого возраста. Животные были распределены на 12 групп. Крысам первой и второй групп ежедневно в течение 60-ти дней при помощи желудочного зонда вводили раствор бензоата натрия в дозах 500 и 1000 мг/кг. У животных третьей и четвертой групп длительное воздействие бензоата натрия в указанных дозах сочеталось с внутримышечным введением мексидола в дозе 50 мг/кг. У крыс пятой и шестой групп шестидесятидневное воздействие бензоата натрия завершалось нанесением дефекта в большеберцовых костях. Животным седьмой и восьмой групп в условиях аналогичных пятой и шестой группам вводили мексидол в указанной выше дозировке. У животных последующих четырех групп условия эксперимента были аналогичны таковым в группах 3, 4, 7, 8, однако вместо мексидола вводилась селеназа в дозе 40 мкг/кг. Сроки эксперимента составили 3, 10, 15, 24, 45 сутки. Для оценки степени влияния каждого фактора на гистоморфометрические параметры щитовидной, околощитовидных желез, надпочечников, а также показатели ультраструктуры и фазового состава минерального компонента регенерата большеберцовых костей использовали двухфакторный дисперсионный анализ без повторений. **Результаты.** Степень влияния фактора нанесения дефекта в большеберцовых костях на просвет-эпителиальный индекс щитовидной железы, ядерно-цитоплазматическое отношение тироцитов, индекс функциональной активности главных паратироцитов, эндокриноцитов надпочечников во все сроки репаративной регенерации кости была выше, чем сила влияния фактора введения мексидола или селеназы на фоне 60-ти дневного воздействия бензоата натрия в дозах 500 и 1000 мг/кг. Наибольшие значения силы влияния фактора нанесения дефекта в большеберцовых костях регистрируются в фазу воспаления, фазу дифференцировки клеток и формирования тканеспецифических структур в области перелома (3 и 10 сутки), после чего сила влияния этого фактора постепенно уменьшается к началу фазы исхода (45 сутки), а степень влияния фактора введения корректора, наоборот, возрастает. Установлено, что степень влияния фактора введения селеназы на гистоморфометрические параметры периферических эндокринных органов была меньше, чем сила влияния фактора введения мексидола на фоне 60-ти дневного воздействия бензоата натрия, а относительно параметров ультраструктуры и фазового состава биоминерала регенерата большеберцовых костей наблюдалась обратная картина. **Вывод.** Результаты двухфакторного дисперсионного анализа показали, что оба фактора – введение корректора и нанесения дефекта в большеберцовых костях оказывают различные по степени и продолжительности влияния на гистоморфометрические параметры щитовидной, околощитовидных желез, надпочечников, а также на параметры ультраструктуры и фазового состава минерального компонента регенерата большеберцовых костей, что зависит от дозы бензоата натрия и вида используемого корректора.

Ключевые слова: периферические эндокринные железы, морфометрия, ультраструктура, репаративная регенерация кости, бензоат натрия, двухфакторный дисперсионный анализ.

Поступила в редакцию 28.12.2023. Принята к печати 06.05.2024

Для цитирования: Морозов В.Н. Оценка влияния факторов введения мексидола или селеназы на фоне длительного воздействия бензоата натрия и нанесения дефекта в костях на

морфометрические параметры периферических эндокринных желез и показатели ультраструктуры, фазового состава биоминерала регенерата. Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2024;22(2):24-33.

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

EVALUATION OF THE INFLUENCE OF FACTORS OF INTRODUCTION OF MEXIDOL OR SELENASE AGAINST THE BACKGROUND OF LONG-TERM EXPOSURE TO SODIUM BENZOATE AND THE APPLICATION OF A DEFECT IN THE BONES ON THE MORPHOMETRIC PARAMETERS OF PERIPHERAL ENDOCRINE GLANDS AND THE PARAMETERS OF THE ULTRASTRUCTURE, PHASE COMPOSITION OF THE REGENERATE BIOMINERAL

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Objective. To evaluate the contribution of the factor of mexidol or selenase administration against the background of sixty-day exposure to sodium benzoate and the factor of application of defect in the tibiae on the histomorphometric parameters of the thyroid, parathyroid and adrenal glands, as well as on the parameters characterizing the ultrastructure and phase composition of the biomineral of rat's tibiae regenerate in different phases of bone repair. **Material and methods.** The study was conducted on 360 mature white male rats. The animals were divided into 12 groups. Rats of the first and second groups were administered sodium benzoate solution at doses of 500 and 1000 mg/kg daily for 60 days using a gastric tube. In animals of the third and fourth groups, long-term exposure to sodium benzoate at these doses was combined with intramuscular administration of mexidol at a dose of 50 mg/kg. In rats of the fifth and sixth groups, the sixty-day exposure to sodium benzoate ended with the application of a defect in the tibiae. Animals of the seventh and eighth groups were administered mexidol in abovementioned under conditions similar to those of the fifth and sixth groups. In animals of the next four groups, the experimental conditions were similar to those in groups 3, 4, 7, 8, but selenase was administered at a dose of 40 µg/kg instead of mexidol. The experimental periods were 3, 10, 15, 24, 45 days. To assess the degree of influence of each factor on the histomorphometric parameters of the thyroid, parathyroid and adrenal glands, as well as the ultrastructure and phase composition of the biomineral of rat's tibiae, the Two-WAY ANOVA was used. **Results.** The degree of influence of the factor of application of defect in the tibiae on the lumen-epithelial index in the thyroid gland, the nuclear-cytoplasmic ratio of thyrocytes, the index of functional activity of the chief parathyrocytes, and the endocrinocytes of the adrenal glands at all stages of bone repair was higher than the strength of influence of the factor of introducing mexidol or selenase against the background of 60-day exposure to sodium benzoate at doses of 500 and 1000 mg/kg. The highest values of the strength of influence of the factor of application of defect in the tibiae are registered in the inflammation phase, the phase of cell differentiation and the formation of tissue-specific structures in the fracture area (3 and 10 days), after which the strength of influence of this factor gradually decreases by the beginning of the outcome phase (45 days). The degree of strength of the factor of introducing the corrector, on the contrary, increases. It was established that the degree of strength of the selenase administration factor on the histomorphometric parameters of the peripheral endocrine organs was less than the strength of the influence of the mexidol administration factor against the background of a 60-day exposure to sodium benzoate. The opposite regularity was observed regarding the parameters of the ultrastructure and phase composition of the biomineral of rat's tibiae regenerate. **Conclusion.** The results of the Two-WAY ANOVA showed that both factors - the introduction of the corrector and the application of a defect in the tibiae have different degrees and durations of strength of influence on the histomorphometric parameters of the thyroid, parathyroid and adrenal glands, as well as on the parameters of the ultrastructure and phase composition of the biomineral of rat's tibiae regenerate, which depends on the dose of sodium benzoate and the type of corrector used.

Key words: peripheral endocrine glands, morphometry, ultrastructure, bone repair, sodium benzoate, Two-Way ANOVA.

Received: 28.12.2023. Accepted: 06.05.2024.

For citation: Morozov VN. Evaluation of the influence of factors of introduction of mexidol or selenase against the background of long-term exposure to sodium benzoate and the application of a defect in the bones on the morphometric parameters of peripheral endocrine glands and the parameters of the ultrastructure, phase composition of the regenerate biomineral. V.G. Koveshnikov Morphological Almanac. 2024;22(2):24-33.

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. Травматизм является серьезной медико-социальной проблемой, которая приводит к ограничению трудоспособности человека или ее потери. Как следствие, это приводит к изменениям плановых показателей и экономическим последствиям [6]. Травма как физический фактор вызывает не только местные морфо-функциональные изменения тканей, а также и системный ответ с участием нервной и эндокринной систем [15].

Пищевая добавка бензоат натрия широко применяется как консервант продуктов питания и напитков, в фармацевтической отрасли, однако остаются вопросы о ее безопасности для здоровья [14]. Получены данные о цитотоксичности бензоата натрия из-за его способности инициировать оксидативный стресс в клетках, вызывать изменения генетического материала, снижение активности ферментов антиоксидантной защиты, повышение уровня маркеров печени, почек, провоспалительных цитокинов [12].

Результаты собственных исследований показали, что длительное воздействие бензоата натрия в периоде после моделирования перелома в костях сопровождается изменениями гистологического строения щитовидной, околощитовидных желез и надпочечников крыс, морфометрических параметров их структурных компонентов, ультраструктуры биоминерала регенерата костей, а введение препаратов с антиоксидантными свойствами – мексидола или селеназы способствует уменьшению выраженности морфо-функциональных изменений [7, 8, 13]. Однако, остается не изученным вопрос о степени влияния каждого экспериментально-

го фактора на морфометрические параметры периферических органов эндокринной системы, регулирующих процессы репаративной регенерации костей и параметры, характеризующие ультраструктуру и фазовый состав минерального компонента формирующегося регенерата в кости.

Цель. При помощи двухфакторного дисперсионного анализа оценить вклад каждого экспериментального фактора (введение мексидола или селеназы на фоне шестидесятидневного воздействия бензоата натрия; нанесение дефекта в большеберцовых костях) на гистоморфометрические параметры щитовидной, околощитовидных желез и надпочечников, а также на показатели, характеризующие ультраструктуру и фазовый состав минерального компонента регенерата большеберцовых костей в разные фазы репаративной регенерации костей.

Материал и методы исследования. Исследование проведено на 360 белых самцах-крысах зрелого возраста репродуктивного периода (200-210 г.). Животные были распределены на 12 групп (30 особей в каждой). Крысам первой и второй групп ежедневно в течение 60-ти дней при помощи желудочного зонда вводили раствор бензоата натрия в дозах 500 и 1000 мг/кг. У животных третьей и четвертой группы длительное воздействие бензоата натрия в указанных дозах сочеталось с внутримышечным введением мексидола в дозе 50 мг/кг (международное непатентованное название – этилметилгидроксипиридина сукцинат, ООО Медицинский центр «Эллара», РФ). У крыс пятой и шестой групп шестидесятидневное воздействие бензоата натрия завер-

палось нанесением дефекта в большеберцовых костях [4]. Животным седьмой и восьмой групп в условиях аналогичных пятой и шестой группам вводили мексидол в указанной выше дозировке. У животных последующих четырех групп условия эксперимента были аналогичны таковым в группах 3, 4, 7, 8, однако вместо мексидола вводилась селеназа в дозе 40 мкг/кг (натрия селенит пентагидрат, Биосин Арцнаймиттель ГмбГ, Германия). Содержание и манипуляции над животными проводились в соответствии с правилами содержания экспериментальных животных, установленной Директивой 2010/63 / ЕУ 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.). Животные подвергались эвтаназии путем ингаляции летальной дозы наркоза диэтилового эфира и декапитации на 3, 10, 15, 24, 45 сутки после окончания шестидневного воздействия бензоата натрия с корректорами и нанесения дефекта в большеберцовых костях. Гистологическую обработку образцов щитовидной, околощитовидных желез и надпочечников проводили в соответствии со стандартными протоколами [3]. Для проведения морфометрических замеров структурных компонентов желез на гистологических срезах использовали аппаратный комплекс, включающий ПК с программным обеспечением «Nis-Elements BR 4.60.00», микроскоп «Nikon Eclipse Ni» и цифровую камеру «Nikon DS-Fi3» (Nikon Corporation, Japan). В щитовидной железе измеряли внутренний диаметр фолликулов в центральных участках долей щитовидной железы, высоту тироцитов, площадь ядра, площадь цитоплазмы тироцитов, после чего рассчитывали функциональные показатели – просвет-эпителиальный индекс и ядерно-цитоплазматическое отношение [1]. В околощитовидных железах осуществляли подсчет количества ядер главных паратироцитов на единицу площади, а в надпочечниках – подсчет количества ядер эндокриноцитов на единицу площади в клубочковой, пучковой, сетчатой зонах и

мозговом веществе [2]. Использовали метод рентгенструктурного анализа для изучения ультраструктуры минерального компонента регенерата большеберцовых костей и его фазового состава [5]. Измеряли размеры блоков когерентного рассеивания, рассчитывали коэффициент микротекстурирования и определяли процентное содержание гидроксилпатита в биоминерале большеберцовых костей и их регенерате.

Полученные числовые данные загружали в лицензионную программу Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft, USA), где выстраивали вариационные ряды. Для того, чтобы оценить вклад каждого фактора (введение мексидола или селеназы на фоне 60-ти дневного воздействия бензоата натрия в разных дозах и нанесение дефекта в большеберцовых костях) на гистоморфометрические параметры щитовидной, околощитовидных желез, надпочечников, а также показатели ультраструктуры и фазового состава минерального компонента регенерата большеберцовых костей использовали двухфакторный дисперсионный анализ без повторений. Для изучаемых показателей рассчитывалась сила влияния каждого фактора (произведение квадрата корреляционного отношения (коэффициента детерминации) на 100%. Достоверными считали результаты при $F_{\text{факт.}} > F_{\text{крит.}}$ [9, 10].

Результаты исследования. Щитовидная железа. В группах Бен1ДМ и Бен1ДС факторы введения мексидола и селеназы оказывали достоверное влияние на ядерно-цитоплазматическое отношение в центре долей щитовидной железы на 3, 10, 15, 24, 45 сутки репаративного остеогенеза, а значение квадрата корреляционного отношения составило $\eta^2=0,1863, 0,2509, 0,2735, 0,2618, 0,2083$, а фактор введения селеназы в группе Бен1ДС – с 3 по 15 сутки ($\eta^2=0,1204, 0,2310, 0,2152$). В группе Бен1ДМ фактор нанесения дефекта в большеберцовых костях достоверного влияния на вышеуказанный параметр не оказывал, как и оба фактора на просвет-эпителиальный индекс центра долей щитовидной железы. При этом в группе Бен1ДС фактор нанесения дефекта в костях оказывал статистически значимое влияние на ядерно-цитоплазматическое отношение тироцитов

центра долей щитовидной железы на 3 сутки ($\eta^2=0,7457$).

В группе Бен2ДМ фактор введения мексидола достоверно влиял на вышеуказанный параметр на 10, 15, 24, 45 сутки ($\eta^2=0,4414, 0,5085, 0,2487, 0,2199$), а в группе Бен2ДС – на 10, 15, 24 сутки ($\eta^2=0,3111, 0,4240, 0,1725$). При этом фактор нанесения

дефекта в костях в группах Бен2ДМ и Бен2ДС оказывал достоверное влияние на ядерно-цитоплазматическое отношение тироцитов в центре долей органа ($\eta^2=0,4555$ и $\eta^2=0,5511$) и просвет-эпителиальный индекс этой части железы на 3 сутки ($\eta^2=0,7655$ и $\eta^2=0,8846$) (Рисунок 1).

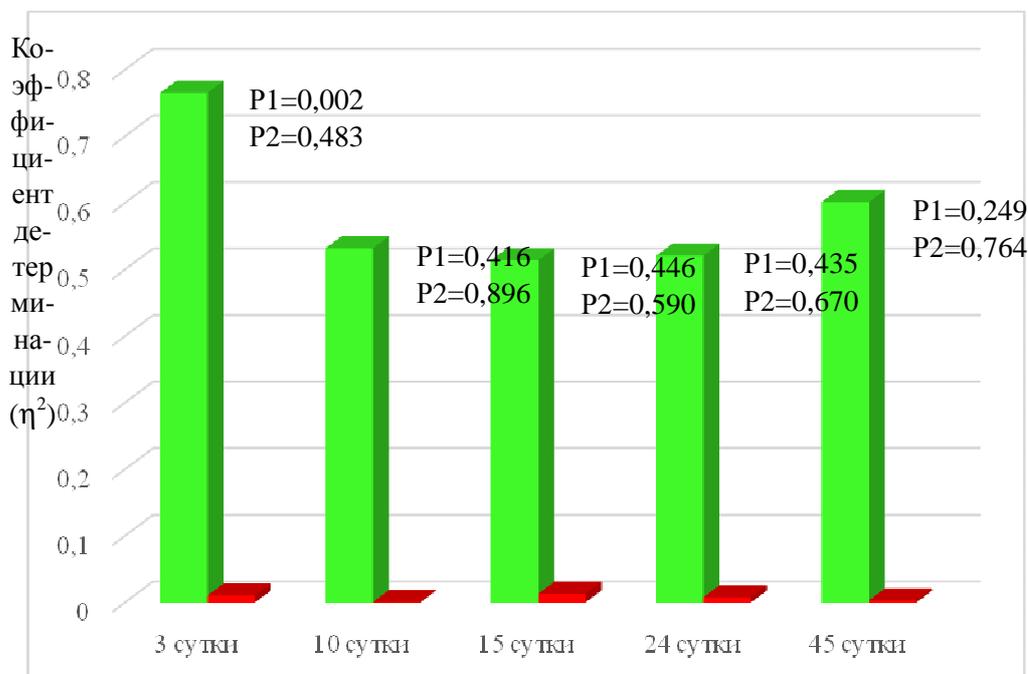


Рисунок 1 – Столбчатая диаграмма, демонстрирующая изменения квадрата корреляционного отношения (коэффициента детерминации) факторов введения мексидола на фоне 60-ти дневного воздействия бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг (■) и нанесения дефекта в большеберцовых костях (■) (просвет-эпителиальный индекс центральных участков долей щитовидной железы в разные сроки репаративной регенерации костей). (P1 – уровень достоверности влияния фактора нанесения дефекта, P2 – уровень достоверности влияния фактора введения корректора)

Околощитовидные железы. В группе Бен1ДМ фактор введения мексидола оказывал статистически значимое влияние на индекс функциональной активности главных паратироцитов на 10, 15, 24, 45 сутки ($\eta^2=0,0959, 0,1417, 0,1055, 0,1139$), в группе Бен1ДС – на 15, 24, 45 сутки ($\eta^2=0,1086, 0,0845, 0,0886$), а фактор нанесения дефекта в большеберцовых костях в обеих группах – на 3, 10, 15, 24, 45 сутки ($\eta^2=0,7860, 0,8213, 0,7439, 0,7828, 0,7360$ и $\eta^2=0,8547, 0,8721, 0,7690, 0,8077, 0,7452$).

В группе Бен2ДМ фактор введения мексидола достоверно влиял на вышеуказанный параметр главных паратироцитов на 15, 24, 45 сутки ($\eta^2=0,0544, 0,1345, 0,0867$), в

группе Бен2ДС – на 24, 45 сутки ($\eta^2=0,0863, 0,0742$) и фактор нанесения дефекта в костях – во все сроки репаративного остеогенеза ($\eta^2=0,8429, 0,9283, 0,8630, 0,8124, 0,8530$ и $\eta^2=0,8519, 0,9554, 0,9046, 0,8499, 0,8645$).

Обобщая результаты двухфакторного дисперсионного анализа морфометрических параметров щитовидной и околощитовидных желез, можно заключить, что значения квадрата корреляционного отношения (коэффициента детерминации) фактора нанесения дефекта в большеберцовых костях были выше во все сроки эксперимента, чем фактора введения мексидола в группах Бен1ДМ, Бен2ДМ и Бен1ДС, Бен2ДС. В группах с введением бензоата натрия в дозе 500 мг/кг зна-

чения коэффициента детерминации фактора введения мексидола были больше, чем в группах с воздействием бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг. Однако степень влияния фактора нанесения дефекта в большеберцовых костях на индекс функциональной активности главных паратироцитов была больше в группе с введением мексидола на фоне 60-ти дневного воздействия бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг. При анализе значений коэффициента детерминации они оказались выше в группах Бен1ДМ, Бен2ДМ, чем в группах Бен1ДС, Бен2ДС и достоверные изменения в них регистрировались чаще.

Надпочечники. В группе Бен1ДМ на 3, 10, 15, 24, 45 сутки фактор введения мексидола оказывал достоверное влияние на индекс функциональной активности эндокриноцитов клубочковой, пучковой, сетчатой зон ($\eta^2=0,0029, 0,0169, 0,0031, 0,0344, 0,0983, \eta^2=0,0081, 0,0231, 0,0722, 0,2808, 0,2274, \eta^2=0,0040, 0,0057, 0,0023, 0,0729, 0,2793$) и на 3, 15, 24, 45 сутки на индекс функциональной активности хромаффиноцитов мозгового вещества ($\eta^2=0,0018, 0,0054, 0,0311, 0,0987$).

В группе Бен1ДС достоверное влияние фактора введения селеназы наблюдалось на 15, 24, 45 сутки на индекс функциональной

активности эндокриноцитов клубочковой зоны ($\eta^2=0,0025, 0,0087, 0,0999$), на 3, 10, 15, 24, 45 сутки на аналогичный параметр пучковой зоны ($\eta^2=0,0005, 0,0079, 0,0201, 0,0926, 0,3726$), на 3, 10, 15, 45 сутки на такой же параметр сетчатой зоны ($\eta^2=0,0667, 0,0806, 0,1730, 0,0997$), на 10, 24, 45 сутки на индекс функциональной активности хромаффиноцитов ($\eta^2=0,0015, 0,0092, 0,0859$).

В группах Бен1ДМ и Бен1ДС фактор нанесения дефекта в большеберцовых костях достоверно влиял на индекс функциональной активности эндокриноцитов надпочечников на 3, 10, 15, 24, 45 сутки, а значения квадрата корреляционного отношения составило соответственно $\eta^2=0,9957, 0,9796, 0,9942, 0,9597, 0,8845$ и $\eta^2=0,9703, 0,9973, 0,9930, 0,9810, 0,8531$ (клубочковая зона); $\eta^2=0,9911, 0,9715, 0,9274, 0,7097, 0,7232$ и $\eta^2=0,9986, 0,9886, 0,9786, 0,8967, 0,5859$ (пучковая зона); $\eta^2=0,9954, 0,9921, 0,9963, 0,9139, 0,6812$ и $\eta^2=0,9307, 0,9170, 0,8251, 0,9459, 0,8915$ (сетчатая зона); $\eta^2=0,9949, 0,9979, 0,9928, 0,9501, 0,8957$ и $\eta^2=0,9954, 0,9971, 0,9918, 0,9766, 0,9093$ (мозговое вещество) (Рисунок 2).

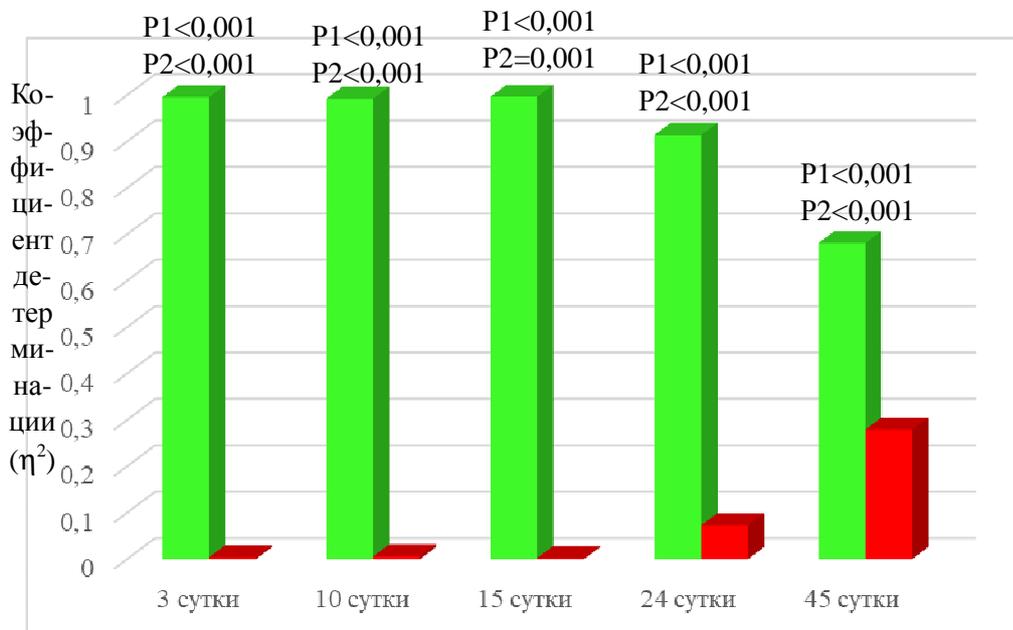


Рисунок 2 – Столбчатая диаграмма, демонстрирующая изменения квадрата корреляционного отношения (коэффициента детерминации) факторов введения мексидола на фоне 60-ти дневного воздействия бензоата натрия в дозе 500 мг/кг (■) и нанесения дефекта в большеберцовых костях (■) (индекс функциональной активности эндокриноцитов сетчатой зоны в разные сроки репаративной регенерации костей)

В группе Бен2ДМ фактор введения мексидола оказывал статистически значимое влияние на индекс функциональной активности эндокриноцитов клубочковой зоны (группа Бен2ДМ – на 3, 10, 15, 24, 45 сутки, $\eta^2=0,0018, 0,010, 0,0149, 0,0254, 0,0622$; группа Бен2ДС – на 3, 10, 24, 45 сутки, $\eta^2=0,0015, 0,0030, 0,0034, 0,0402$), пучковой зоны (группа Бен2ДМ – на 3, 10, 15, 24, 45 сутки, $\eta^2=0,0056, 0,095, 0,0245, 0,1760, 0,3725$; группа Бен2ДС – на 10, 15, 24, 45 сутки, $\eta^2=0,0018, 0,0027, 0,0594, 0,3580$), сетчатой зоны (группа Бен2ДМ – на 3, 10, 15, 24, 45 сутки, $\eta^2=0,0040, 0,0025, 0,0066, 0,0231, 0,1824$; группа Бен2ДС – на 15, 45 сутки, $\eta^2=0,0041, 0,1340$), хромоффиноцитов мозгового вещества (группа Бен2ДМ – на 3, 15, 24, 45 сутки, $\eta^2=0,0035, 0,0085, 0,0218, 0,0604$; группа Бен2ДС – на 10, 24, 45 сутки, $\eta^2=0,0018, 0,0029, 0,0592$).

В группах Бен2ДМ и Бен2ДС фактор нанесения дефекта в большеберцовых костях достоверно влиял на индекс функциональной активности эндокриноцитов надпочечников на 3, 10, 15, 24, 45 сутки, а квадрат корреляционного отношения равнялось $\eta^2=0,9963, 0,9888, 0,9799, 0,9701, 0,9302$ и $\eta^2=0,9973, 0,9956, 0,9882, 0,9932, 0,9514$ (клубочковая зона), $\eta^2=0,9940, 0,9889, 0,9702, 0,8204, 0,5979$ и $\eta^2=0,9978, 0,9961, 0,9957, 0,9206, 0,6095$ (пучковая зона), $\eta^2=0,9940, 0,9955, 0,9898, 0,9720, 0,7752$ и $\eta^2=0,9971, 0,9958, 0,9892, 0,9934, 0,8529$ (сетчатая зона), $\eta^2=0,9933, 0,9950, 0,9884, 0,9745, 0,9284$ и $\eta^2=0,9962, 0,9965, 0,9962, 0,9913, 0,9270$ (мозговое вещество).

Обобщая полученную информацию, можно заключить, что в группах Бен1ДМ, Бен2ДМ и Бен1ДС, Бен2ДС степень влияния фактора нанесения дефекта в большеберцовых костях на индекс функциональной активности эндокриноцитов клубочковой, пучковой, сетчатой зон коркового вещества надпочечников и хромоффиноцитов мозгового вещества больше, чем сила влияния фактора введения мексидола или селеназы на фоне 60-ти дневного воздействия бензоата натрия в дозах 500 и 1000 мг/кг. При этом сила влияния фактора введения корректора была наибольшей в пучковой зоне и

наименьшей в мозговом веществе и выявлялась тенденция к ее постепенному увеличению к 45 суткам. Сила влияния фактора нанесения дефекта в большеберцовых костях постепенно уменьшалась от фазы воспаления репаративного остеогенеза (3 сутки) к фазе исхода (45 сутки). Максимальные значения коэффициента детерминации для этого фактора были зарегистрированы в фазу воспаления (3 сутки) и фазу дифференцировки клеток и формирования тканеспецифических структур (10 сутки).

Также установлено, что степень влияния фактора введения селеназы на вышеобозначенные параметры надпочечников была меньше, чем сила влияния фактора введения мексидола и статистически значимые изменения в группах Бен1ДС, Бен2ДС выявлялись реже, чем в группах Бен1ДМ, Бен2ДМ.

Минеральный компонент регенерата большеберцовых костей. В группе Бен1ДМ фактор введения мексидола оказывал достоверное влияние на размер блоков когерентного рассеивания минерального компонента регенерата большеберцовых костей на 15, 24 сутки ($\eta^2=0,2378, 0,1441$), на коэффициент микротекстурирования на 10, 15, 24, 45 сутки ($\eta^2=0,0441, 0,1894, 0,2643, 0,3080$), на процентное содержание гидроксилпатита на 15, 24, 45 сутки ($\eta^2=0,0456, 0,0950, 0,3908$).

В группе Бен1ДС аналогичный экспериментальный фактор достоверно влиял на размер блоков когерентного рассеивания на 10, 15, 24, 45 сутки ($\eta^2=0,0446, 0,3030, 0,1605, 0,0908$), на коэффициент микротекстурирования на 3, 10, 15, 24, 45 сутки ($\eta^2=0,0478, 0,1032, 0,2986, 0,3150, 0,3289$), на процентное содержание гидроксилпатита на 15, 24, 45 сутки ($\eta^2=0,0689, 0,1661, 0,4925$) (Рисунок 3).

Фактор нанесения дефекта в большеберцовых костях оказывал статистически значимое влияние на размер блоков когерентного рассеивания (группа Бен1ДМ – на 3, 10, 45 сутки, $\eta^2=0,8837, 0,8746, 0,7330$; группа Бен1ДС – на 10, 24, 45 сутки, $\eta^2=0,8483, 0,6345, 0,6732$), на коэффициент микротекстурирования (группа Бен1ДМ – на 10 сутки, $\eta^2=0,8445$; группа Бен1ДС – на

3, 10, 15, 24, 45 сутки, $\eta^2=0,0478, 0,1032, 0,2986, 0,3150, 0,3289$), на процентное содержание гидроксилapatита (группа Бен1ДМ – на 3, 10, 15, 24 сутки, $\eta^2=0,9695, 0,9512, 0,9336, 0,8870$; группа Бен1ДС – в эти же сутки, $\eta^2=0,9521, 0,9271, 0,9126, 0,8073$).

В группе Бен2ДМ фактор введения мексидола достоверно влиял на 10, 15, 24, 45 сутки на размер блоков когерентного рассеивания ($\eta^2=0,0642, 0,2671, 0,1478, 0,1762$), на коэффициент микротекстурирования ($\eta^2=0,1091, 0,2855, 0,3527, 0,3459$), на процентное содержание гидроксилapatита ($\eta^2=0,3720, 0,0692, 0,1176, 0,6639$). В группе Бен2ДС фактор введения селеназы оказывал достоверное влияние на размер блоков когерентного рассеивания и процентное содержание гидроксилapatита на 10, 15, 24, 45 сутки ($\eta^2=0,1483, 0,4354, 0,1778, 0,2558$ и

$\eta^2=0,0455, 0,080, 0,1657, 0,6802$), а на коэффициент микротекстурирования – на 3, 10, 15, 24, 45 сутки ($\eta^2=0,1281, 0,1765, 0,3881, 0,5798, 0,3322$).

На размер блоков когерентного рассеивания фактор нанесения дефекта в большеберцовых костях оказывал достоверное влияние на 3, 10, 15 сутки в группе Бен2ДМ ($\eta^2=0,7092, 0,7289, 0,5660$) и на 3, 10, 45 сутки в группе Бен2ДС ($\eta^2=0,7087, 0,7151, 0,6308$), на коэффициент микротекстурирования (группа Бен2ДМ – на 3, 10, 15 сутки, $\eta^2=0,6784, 0,7699, 0,5434$, группа Бен2ДС – на 3, 10 сутки, $\eta^2=0,7787, 0,7055$), на процентное содержание гидроксилapatита (группы Бен2ДМ и Бен2ДС – на 3, 10, 15, 24 сутки, $\eta^2=0,9388, 0,9133, 0,9011, 0,8422$ и $\eta^2=0,9175, 0,9161, 0,9046, 0,7954$).

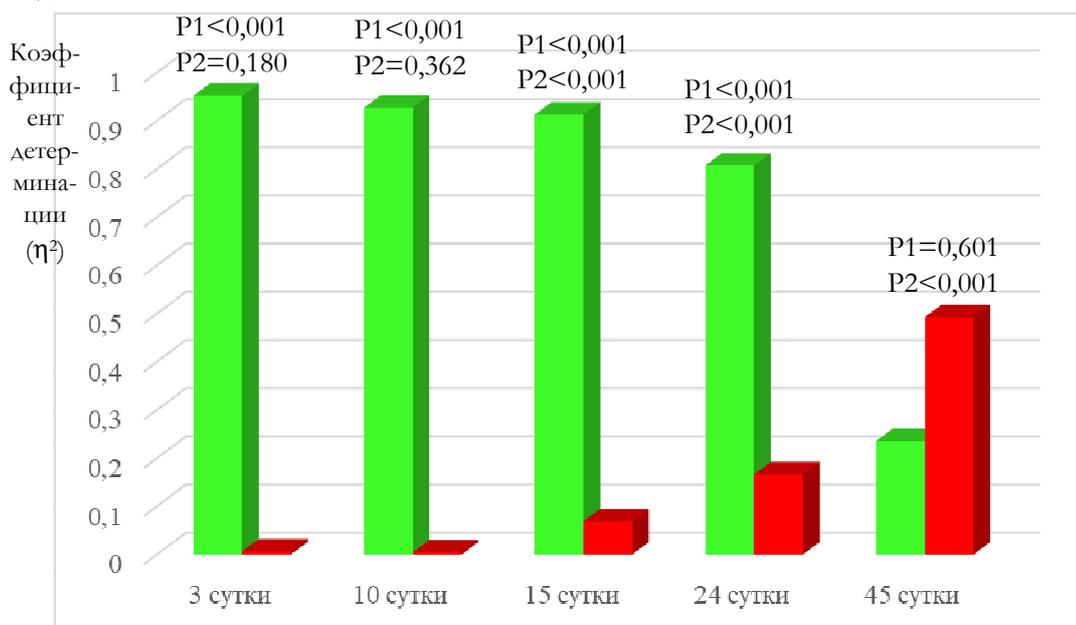


Рисунок 3 – Столбчатая диаграмма, демонстрирующая изменения квадрата корреляционного отношения (коэффициента детерминации) факторов введения селеназы на фоне 60-ти дневного воздействия бензоата натрия в дозе 500 мг/кг (■) и нанесения дефекта в большеберцовых костях (■) (процентное содержание гидроксилapatита биоминерала регенерата большеберцовых костей в разные сроки репаративной регенерации костей)

Таким образом, в отношении параметров ультраструктуры и фазового состава минерального компонента регенерата большеберцовых костей действуют те же закономерности, что и в отношении гистоморфометрических параметров надпочечников. При этом степень влияния фактора введения мексидола была выше в группе

Бен2ДМ, а степень влияния фактора нанесения дефекта в большеберцовых костях – в группе Бен1ДМ.

Отличительной особенностью является то, что в группах Бен1ДС, Бен2ДС значения коэффициента детерминации были выше, чем в группах Бен1ДМ, Бен2ДМ и достоверные изменения регистрировались

чаще в периоде репаративного остеогенеза.

Выводы.

1. Результаты двухфакторного дисперсионного анализа показали, что оба фактора – введение корректора и нанесения дефекта в большеберцовых костях оказывают различные по степени и продолжительности влияния на гистоморфометрические параметры щитовидной, околощитовидных желез, надпочечников, а также на параметры ультраструктуры и фазового состава минерального компонента регенерата большеберцовых костей, что зависит от дозы бензоата натрия и вида используемого корректора.

2. Степень влияния фактора нанесения дефекта в костях выше, чем фактора введения мексидола или селеназы и наибольшие ее значения регистрируются в фазу воспаления, фазу дифференцировки клеток и формирования тканеспецифических структур в области перелома (3 и 10 сутки). По мере постепенного уменьшения силы влияния указанного фактора увеличивается степень влияния фактора введения корректора к началу фазы исхода (45 сутки).

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. Волков В.П. Новый подход к оценке морфофункционального состояния щитовидной железы. *Universum: медицина и фармакология*. 2014;12(13). URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1798> (дата обращения: 01.10.2023). [Volkov VP. New approach to an assessment of a morphofunctional state of thyroid gland. *Universum: Medicine and pharmacology*. 2014;12(13). URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1798> (date of application: 01.10.2023) (In Russ.)].
2. Волков В.П. Функциональная морфология паращитовидных желез человека в воз-

растном аспекте. *Современная медицина: актуальные вопросы*. 2014;32:6-16. [Volkov VP. The functional morphology of the human parathyroid glands in age aspect. *Modern medicine: current issues*. 2014;32:6-16. (In Russ.)].

3. 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 DE, Gilerovich EG, Kirik OV, Suhorukova EG, Grigor'ev IP. 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.)].

4. Лузин В.И., Ивченко Д.В., Панкратьев А.А. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных. *Український медичний альманах*. 2005;8(2):162. [Luzin VI, Ivchenko DV, Pankrat'ev AA. Method for modeling a bone defect in laboratory animals. *Ukrainian Medical Almanac*. 2005;8(2):162 (In Russ.)].

5. Миркин Л.И. Рентгеноструктурный анализ. Индексирование рентгенограмм: справочное руководство. Москва: Наука, 1981. 496 с.: ил. [Mirkin LI. X-ray diffraction analysis. Indexing radiographs: a reference guide. Moscow: *Nauka*, 1981. 496 s.: il. (In Russ.)].

6. Миронов С.П., Еськин Н.А., Андреева Т.М., Огрызко Е.В., Шелепова Е.А. Динамика травматизма среди взрослого населения Российской Федерации. *Вестник травматологии и ортопедии им Н.Н. Приорова*. 2019;(3):5-13. [Mironov SP, Es'kin NA, Andreeva TM, Ogryzko EV, Shelepova EA. Dynamics of traumatism in adult population of the Russian Federation. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2019;(3):5-13. (In Russ.)].

7. Морозов В.Н. Гистологические изменения надпочечных желез и их морфометрических параметров после 60-ти суточного воздействия бензоата натрия. Современные аспекты морфологии, патоморфологии и онкопатологии организма человека: сборник научных статей международной научной и методической конференции (24-25 марта 2023 г.

- ФГБОУ ВО «КГМУ», г. Курск). Курск: КГМУ, 2023: 341-357. [Morozov VN. Histological changes in adrenal glands and their morphometric parameters after 60 days exposure to sodium benzoate Modern aspects of morphology, pathomorphology and oncopathology of the human body: *book of scientific articles of the international scientific and methodological conference* (March 24-25, 2023, KSMU, Kursk). Kursk: KSMU, 2023: 341-357. (In Russ.)].
8. 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 VN, Luzin VI. 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.)].
9. Пашченко Н.А. Оценка влияния имплантации в большеберцовые кости гидроксиапатита и введения аллогенных мезенхимальных стволовых клеток на структурно-функциональное состояние реактивных отделов скелета. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2023;21(2):22-28. [Pashchenko NA. Evaluation of the effect of implantation of hydroxyapatite into the tibia and the introduction of allogeneic mesenchymal stem cells on the structural and functional state of the reactive parts of the skeleton. *V.G. Koveshnikov Morphological Almanac*. 2023;21(2): 22-28. (In Russ.)].
10. Цорин И.Б. Применение дисперсионного анализа в экспериментальной фармакологии. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;1:3-23. [Corin IB. Application of variance analysis in experimental pharmacology. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;1:3-23. (In Russ.)].
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. Khan IS, Dar KB, Ganie SA, Ali MN. Toxicological impact of sodium benzoate on inflammatory cytokines, oxidative stress and biochemical markers in male Wistar rats. *Drug and chemical toxicology*. 2022;45(3):1345-1354.
13. Morozov V, Luzin VI. The effect of 60-day administration of sodium benzoate and mexidol on the ultrastructure of the regenerate formed in the rat's tibiae. *Abstracts of the ECTS 2023 Congress featuring BRS Annual Meeting: 50th European Calcified Tissue Society Congress* (15-18 April 2023, Liverpool, United Kingdom). Liverpool. 2023: P097. URL: <https://2023.ectsoc.org/programme/#!abstractdetails/0000052950> (date of the application: 12.05.2023).
14. Piper JD, Piper PW. Benzoate and Sorbate Salts: A Systematic Review of the Potential Hazards of These Invaluable Preservatives and the Expanding Spectrum of Clinical Uses for Sodium Benzoate. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2017;16(5):868-880.
15. Preiser JC, Ichai C, Orban JC., Groeneveld AB. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth*. 2014;113(6):945-954.