

6. Gimalova G. F., Karunas A. S., Kondrakhova A. I., Gizatullina E. N., Sal'manova I. A., Kuvaytsev A. S., Khusnutdinova E. K. Gen-gennye vzaimodeystviya v razvitii allergicheskikh zabolevaniy [Gene - gene interactions in the development of allergic diseases]. Materialy Vserossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Biotehnologiya – ot nauki k praktike" (posvyashchennaya pamyati professora Naili Akhnyafovny Kireevoy) [Materials of the All-Russia conference with international participation "Biotechnology – from science to practice" (dedicated to the memory of Professor Nailya Akhnyafovna Kireeva)]. September 23–26, 2014]. Ufa, Bashkir State University, 2014, vol. 2, pp. 19–24.
7. Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy (peresmotr 2011 g.) [Global strategy for asthma management and prevention (updated 2011)]. Ed. A. S. Belevskiy. Moscow, Russian Respiratory Society, 2012, 108 p.
8. Malakhov A. B., Geppe N. A., Starostina L. S., Makarova S. A., Malakhova-Kapanadze M. A., Malyshev V. S. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu zabolevaniy, soprovozhdayushchikhsya sindromom bronkhial'noy obstruktsii v rannem detskom vozraste [Modern approaches to the diagnosis and treatment of diseases involving the syndrome of bronchial obstruction in early childhood]. Trudnyy patsient [Difficult Patient], 2011, vol. 9, no. 4, pp. 3–7.
9. Namazova-Baranova L. S. Allergiya u detey: ot teorii k praktike [Allergies in children: from theory to practice]. Moscow, Soyuz pediatrov Rossii [The Union of Pediatricians of Russia], 2011, 668 p.
10. Uchaykin V. F., Nisevich N. I., Shamsheva O. V. Infektsionnye bolezni u detey [Infectious diseases in children]. Moscow, Geotar-Media, 2013, 688 p.
11. Freydin M. B., Bragina E. Yu., Ogorodova L. M., Puzyrev L. P. Genetika atopii: sovremennoe sostoyanie [Genetics of atopy: current state]. Informatsionnyy vestnik VOGiS [VOGiS Herald], 2006, vol. 10, no. 3, pp. 492–503.
12. Khaptkhaeva G. E., Chuchalin A. G., Pustovalov A. A., Zykov K. A., Kolganova N. A. Respiratornaya infektsiya i rol' syvorotochnykh biomarkerov pri obostrenii atopicheskoy bronkhial'noy astmy [Respiratory infection and the role of serum biomarkers in exacerbation of atopic asthma]. Pul'monologiya [Pulmonology], 2010, no. 3. pp. 46–52.
13. Yarilin A. A. Immunologiya [Immunology]. Moscow, Geotar-Media, 2010, 748 p.
14. Cohn L., Elias J. A., Chupp G. L. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. Annu. Rev. Immunol., 2004, vol. 22, pp. 789–815.
15. Ergin A., Eser O. K., Sener B., Hasçelik G. Value of demonstration of pneumococcal surface antigen A and autolysin genes for the identification of Streptococcus pneumoniae clinical isolates. Mikrobiyol Bul., 2009, vol. 43, no. 1. pp. 11–17.
16. Henmar H., Lund G., Lund L., Petersen A., Würtzen P. A. Allergenicity, immunogenicity and dose-relationship of three intact allergen vaccines and four allergoid vaccines for subcutaneous grass pollen immunotherapy. Clin. Exp. Immunol., 2008, vol. 153, pp. 316–323.
17. Lee K. A., Park J. H., Sohn T. S., Kim S., Rhee J. C., Kim J. W. Interaction of polymorphisms in the Interleukin 1B-31 and general transcription factor 2A1 genes on the susceptibility to gastric cancer. Cytokine, 2007, vol. 38, no. 2. pp. 96–100.
18. Olenec J. P., Kim W. K., Lee W. M., Vang F., Pappas T. E., Salazar L. E., Evans M. D., Bork J., Roberg K., Lemanske R. F. Jr., Gern J. E. Weekly monitoring of children with asthma for infections and illness during common cold seasons. The Journal Of Allergy And Clinical Immunology, 2010, vol. 125, no. 5, pp. 1001–1006.
19. Tomita K., Sakashita M., Hirota T., Tanaka S., Masuyama K., Yamada T., Fujieda S., Miyatake A., Hizawa N., Kubo M., Nakamura Y., Tamari M. Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. Allergy, 2013, vol. 68, no. 1. pp. 92–100.

14.03.01 – Анатомия человека (медицинские науки)

УДК 591.471:665.353.4

DOI 10.17021/2019.14.2.66.74

© И.Г. Степаненко, В.И. Лузин, 2019

СТРОЕНИЕ НИЖНЕГО РЕЗЦА У БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ 60-СУТОЧНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ И ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Степаненко Игорь Геннадьевич, ассистент кафедры стоматологии факультета последипломного образования, Государственное учреждение Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганская Народная Республика, 91045, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, д. 1г, тел.: +38-095-343-30-00, e-mail: boomstom@mail.ru.

Лузин Владислав Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, Государственное учреждение Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки», Луганская Народная Республика, 91045, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, д. 1г, тел.: +38-050-682-79-95, e-mail: vladyslav_luzin@mail.ru.

В эксперименте на 240 белых крысах исходной массой 180–200 г изучено влияние комбинации внутрижелудочного введения бензоата натрия в дозе 1 500 мг/кг/сутки в течение 60 суток и ионизирующего облучения (4 сеанса суммарной дозой 4 Гр) на гистологическое строение нижнего резца. Исследованы возможности профилактики и коррекции выявленных изменений путем внутрижелудочного введения облепихового масла в дозе 300 мг/кг/сутки. Введение бензоата натрия сопровождалось сужением слоев одонтобластов, предентина и дентина, а также уменьшением мезио-дистального размера нижнего резца; в период реадaptации гистологическое строение нижнего резца постепенно восстанавливалось. Воздействие ионизирующего излучения в суммарной дозе 4 Гр приводило к аналогичным по характеру изменениям, однако процессы восстановления протекали медленнее. Сочетанное воздействие бензоата натрия и ионизирующего излучения приводило к более грубым нарушениям морфофункционального состояния дентинсекретирующих структур, а восстановление гистологического строения в период реадaptации практически не регистрировалось. Использование в качестве корректора облепихового масла сопровождалось снижением неблагоприятного влияния условий эксперимента на исследуемые параметры гистологического строения нижнего резца, что, в первую очередь, было связано с восстановлением функциональной активности одонтобластов.

Ключевые слова: крысы, нижний резец, гистологическое строение, бензоат натрия, ионизирующее излучение, облепиховое масло.

STRUCTURE OF LOWER INCISOR IN RATS AFTER 60-DAY APPLICATION OF SODIUM BENZOATE AND EXPOSURE TO IONIZING RADIATION

Stepanenko Igor' G., Assistant, Lugansk State Medical University, 1g 50-letiya oborony of Lugansk Street, Lugansk, 91045, Lugansk People's Republic, tel.: +38-095-343-30-00, e-mail: boomstom@mail.ru.

Luzin Vladyslav I., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Lugansk State Medical University, 1g 50-letiya oborony of Lugansk Street, Lugansk, 91045, Lugansk People's Republic, tel.: +38-050-682-79-95, e-mail: vladyslav_luzin@mail.ru.

In the study that involved 240 rats with the initial body weight of 180-200 grams we investigated the influence of intragastric sodium benzoate in quantity of 1500 mg per kg administered daily for 60 days and exposure to ionizing radiation (total 4 Gr. in 4 sessions) on histological structure of the lower incisor. We also investigated the possibility of prophylaxis and correction of alterations found with intragastric administration of sea-buckthorn oil in quantity of 300 mg/kg daily. Sodium benzoate administration resulted in narrowing of odontoblasts, predentin and dentin layers and diminishing of mesio-distal size of the lower incisor; in the readaptation period histological structure of the lower incisor gradually restored. Exposure to ionizing radiation resulted in similar changes though restoration period was longer. Combined action of sodium benzoate and ionizing radiation resulted in more severe derangement of morphological and functional state of dentin secreting structures and restoration was not observed. Administration if sea-buckthorn oil reduced negative effects of experimental influence on histological structure of the lower incisor which was connected with restoration of functioning of odontoblasts.

Key words: rats, lower incisor, histological structure, sodium benzoate, ionizing radiation, sea-buckthorn oil.

Введение. На состояние здоровья населения оказывает влияние целый ряд многочисленных факторов риска, преимущественно связанных с неблагоприятным воздействием окружающей среды [2]. Зачастую эти факторы комбинируются, а их соотношение и степень влияния на состояние здоровья изменяются по мере развития научно-технического процесса [6].

Если в конце прошлого века основным источником ионизирующего облучения (ИИ) являлся естественный радиационный фон, то в настоящее время преобладает облучение населения за счет антропогенных источников. К таковым относят различные ядерные испытания, производство электроэнергии в ядерном топливном цикле, профессиональное облучение, а также медицинское облучение населения, в первую очередь – за счет различных диагностических и терапевтических процедур в ядерной медицине [4]. В частности, прирост количества ядерно-медицинских диагностических

процедур с 1991 г. составлял 0,2 млн за год (около 1 % в год) [3].

С другой стороны, в настоящее время при производстве пищевых продуктов с целью улучшения вкуса, аромата, внешнего вида изготавливаемого продукта, а также для увеличения сроков хранения и транспортировки широко используются различные пищевые добавки, в частности E211 – бензоат натрия (БН). E211 обладает высокими консервирующими свойствами за счет подавления активности некоторых ферментов микроорганизмов, отвечающих за расщепление жиров и углеводов, а также дрожжевых культур и плесневых грибов [19].

Имеются данные о том, что употребление продуктов, содержащих БН, детьми приводит к нарушениям психического развития, таким как гиперактивность, дефицит внимания и снижение интеллекта из-за его генотоксического и мутагенного действия [18, 25]. По другим данным, использование E211 приводит к задержке внутриутробного развития плода и плаценты [13, 26], сенсбилизации организма и развитию аллергических реакций, а также к изменению биохимических показателей и форменных элементов крови [20, 24]. В то же время международная программа по химической безопасности не выявила негативных влияний БН на здоровье человека [17].

В доступной литературе имеются отрывочные сведения о неблагоприятном воздействии на морфогенез зубочелюстной системы как ИИ, так и длительного употребления БН, однако исследования структурно-функционального состояния минерализованных тканей зубов при комбинированном воздействии данных агентов не проводилось.

Поэтому в качестве объекта исследования был определен нижний резец, который у лабораторных крыс характеризуется интенсивными процессами дентиногенеза и роста, вследствие чего динамично реагирует на воздействие разнообразных внешних факторов [9].

Цель: изучить гистологическое строение нижнего резца у крыс после 60-суточного введения бензоата натрия и воздействия ионизирующего облучения как в качестве отдельных агентов, так и в комбинации, а также обосновать возможность профилактики и коррекции выявленных изменений облепиховым маслом (ОМ).

Материалы и методы исследования. На 240 белых крысах-самцах с исходной массой тела 180–200 г было проведено экспериментальное исследование. Выделено 8 групп животных:

- 1 группа – контроль;
- 2 группа получала БН в дозе 1 500 мг/кг/сутки в течение 60 суток интрагастрально через зонд;
- 3 группа облучалась ИИ 4 сеанса за 60 суток (всего – 4 Гр);
- 4 группа получала комбинированное воздействие БН и ИИ;
- 5 группа принимала ОМ в дозе 300 мг/кг/сутки внутривентрально;
- 6 группа получала ОМ и БН;
- 7 группа принимала ОМ и ИИ;
- 8 группа получала ОМ вместе с приемом БН и облучением ИИ.

Все манипуляции над лабораторными животными и их содержание были проведены в соответствии с «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) [16]. Дозы используемых препаратов были рассчитаны с учетом биологической видовой устойчивости [12].

Через 1, 7, 15, 30 и 60 суток после завершения воздействия животные были декапитированы под эфирным наркозом, нижняя челюсть скелетировалась, затем был произведен фронтальный распил на уровне третьего большого коренного зуба. Выделенные зубочелюстные сегменты были фиксированы в 10 % растворе нейтрального формалина, декальцинированы в 5 % растворе муравьиной кислоты, обезвожены в спиртах возрастающей концентрации и залиты в парафин. Гистологические срезы толщиной 4–6 мкм были окрашены гематоксилином-эозином [1] и обработаны с использованием цифрового морфометрического комплекса на базе микроскопа Olympus BX 41 с объективом 40^x и компьютерной программы «Morpholog», адаптированной для изучения реактивных отделов нижних челюстей [10]. Была измерена дистанция между двумя цементно-эмалевыми соединениями резца, а также вычислена средняя ширина слоев одонтобластов, преддентина и зрелого дентина.

Для обработки цифровых данных применяли методы вариационной статистики и использовали программное обеспечение Microsoft OfficeExcel 2007 (Microsoft, США), BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1 [8]. Кроме того, использован t-критерий Стьюдента с поправкой Бонфферони; статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Все цифровые данные, полученные в ходе исследования, были сопоставлены с показателями соответствующей одновозрастной контрольной группы; приведенные цифровые отличия были статистически значимыми ($p \leq 0,05$).

Внутрижелудочное введение БН в дозе 1 500 мг/кг/сутки в течение 60 суток подопытным животным приводило к угнетению дентинсекретирующей активности одонтобластов нижнего резца. На 1 сутки после окончания введения БН ширина слоя одонтобластов была меньше, чем в 1 группе на 4,83 %, предентина – на 4,93 %, дентина – на 5,53 %, а мезио-дистальный размер резца – на 7,01 % (рис. 1).

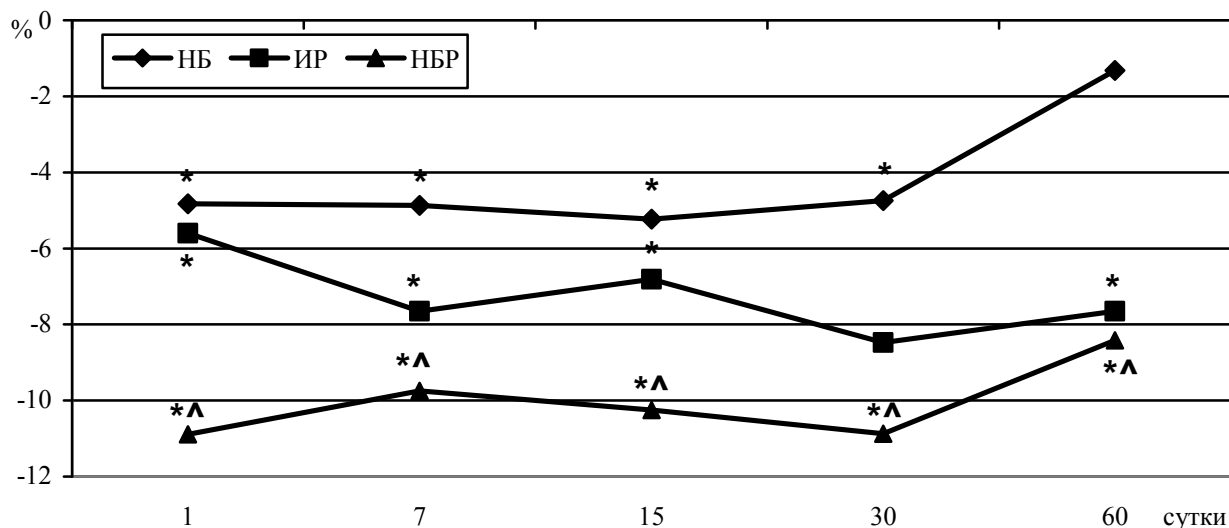


Рис. 1. Динамика изменения ширины слоя одонтобластов нижнего резца подопытных животных в зависимости от вида воздействия и длительности периода реадaptации (в % по отношению к 1 группе)

Примечания: НБ – подопытные животные, получавшие БН; ИР – подопытные животные, подвергавшиеся ИИ; НБР – подопытные животные, подвергавшиеся воздействию комбинации БН и ИИ.

* – обозначает статистически значимые отличия от значений 1 группы ($p < 0,05$);

^ – обозначает статистически значимые отличия от значений 2 группы ($p < 0,05$)

После введения БН в период реадaptации структурно-функциональное состояние одонтобластов восстанавливалось постепенно; к 60 суткам наблюдения достоверные отличия от контрольной группы сохранялись – ширина слоя минерализованного дентина и суммарная ширина всех слоев дентина оставались меньше значений 1 группы на 3,58 и 3,40 %.

После облучения подопытных животных ИИ (3 группа) угнетение морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца было выражено сильнее. К 1 суткам после завершения воздействия ширина слоя одонтобластов была меньше, чем в 1 группе на 5,60 %, ширина слоя предентина – на 5,04 %, дентина – на 8,14 %, а мезио-дистальный размер резца – на 9,40 %.

После воздействия ИИ в период реадaptации угнетение функциональной активности дентинсекретирующих структур резца до 30 суток наблюдения регистрировалось практически на одном уровне и только потом начинало восстанавливаться. К 60 суткам реадaptации в итоге ширина слоя одонтобластов оставалась меньше, чем в 1 группе на 7,65 %, ширина слоя предентина – на 6,45 %, дентина – на 4,61 %, общая ширина слоев дентина – на 5,00 %, а мезио-дистальный размер резца – на 4,74 %.

При воздействии комбинации введения подопытным животным БН и облучения ИИ в течение 60 суток определялось более выраженное угнетение функциональной активности дентинсекретирующих структур нижнего резца. К 1 суткам наблюдения ширина слоя одонтобластов была меньше, чем во 2 группе (введение БН без ИИ) на 6,37 %, ширина предентина – на 4,16 %, дентина – на 5,25 %, а мезио-дистальный размер нижнего резца – на 4,75 %.

После воздействия условий 4 группы эксперимента в период реадaptации восстановление структуры нижнего резца сравнительно со 2 группой не наблюдалось, а амплитуда выявленных отклонений нарастала.

В итоге к 60 суткам наблюдения ширина слоя одонтобластов была уже меньше, чем во 2 группе на 7,19 %, ширина слоя предентина – на 7,38 %, дентина – на 6,60 %, а мезио-дистальное расстояние нижнего резца – на 7,13 %.

Таким образом, введение БН в комплексе с облучением ИИ приводит к более выраженному нарушению гистоструктуры нижнего резца, чем изолированное применение этих агентов. Сравнительно со 2 группой (введение только БН) восстановление дентинсекретирующей активности одонтобластов нижнего резца в период реадaptации не происходило, а в некоторых случаях амплитуда отклонений даже нарастала.

Можно предположить, что и введение БН, и воздействие ИИ индуцирует оксидативный стресс [11, 28], который негативно влияет на функциональную активность одонтобластов нижнего резца и в дальнейшем сопровождается угнетением процессов дентиногенеза. Комбинирование обоих повреждающих агентов усугубляет их негативное влияние.

Выявленные признаки угнетения функциональной активности дентинсекретирующих структур нижнего резца после продолжительного воздействия БН, ИИ либо их комбинации диктуют необходимость профилактики и лечения выявленных при этом изменений.

ОМ привлекло внимание как потенциально возможный корректор, поскольку в своем составе содержит широкий спектр различных биологически активных веществ: витамины (А, С, Е, К, рибофлавин, фолиевая кислота), каротиноиды, органические кислоты (яблочная кислота, щавелевая кислота), фитостерины, полиненасыщенные жирные кислоты и некоторые незаменимые аминокислоты [15, 23, 27]. Помимо этого, ОМ действует как антиоксидант, предотвращающий образование свободных радикалов в митохондриях, которые могут способствовать ингибированию радиационно-индуцированным апоптозу и цитотоксичности [13, 14].

Введение подопытным животным ОМ в течение 60 суток в дозе 300 мг/кг/сутки (5 группа) внутрижелудочно в дальнейшем сопровождалось признаками некоторой оптимизации гистоструктуры нижнего резца.

На 1 сутки после окончания введения ОМ на поперечном срезе нижнего резца ширина слоя предентина была больше, чем в 1 группе на 7,91 %, ширина слоя дентина – на 3,14 %, а мезио-дистальное расстояние резца – на 3,61 %. После введения ОМ в период реадaptации признаки оптимизации гистоструктуры резца наблюдались до 30 суток наблюдения, когда ширина слоя дентина и мезио-дистальный размер оставались больше значений 1 группы на 4,17 % и 2,59 %, соответственно.

Одновременное применение ОМ в дозе 300 мг/кг/сутки с БН (6 группа) компенсировало негативное влияние условий эксперимента на морфофункциональную активность дентинсекретирующих структур нижнего резца с 7 суток наблюдения. Максимальные проявления корректирующего влияния наблюдались на 30 сутки, когда ширина слоя дентина была больше, чем во 2 группе на 5,13 %, а ширина слоя одонтобластов и мезио-дистальное расстояние – на 3,97 % и 2,86 %, соответственно (рис. 2).

Одновременное воздействие ОМ и ИИ (7 группа) приводило к восстановлению гистоструктуры нижнего резца, что проявлялось в ходе всего периода реадaptации. В итоге к 60 суткам мезио-дистальное расстояние было больше, чем в 3 группе на 3,35 %, ширина слоя одонтобластов – на 6,93 %, дентина – на 4,42 %, а предентина – на 6,83 %.

Комбинирование ОМ на фоне сочетания БН и ИИ (8 группа) также оказывало корректирующее влияние на исследуемые морфологические показатели, что проявлялось в ходе всего периода реадaptации. К концу периода реадaptации ширина слоя одонтобластов была больше, чем в 4 группе на 4,68 %, предентина – на 4,80 %, дентина – на 6,63 %, а мезио-дистальное расстояние – на 5,48 %.

Из полученных данных следует, что использование в качестве корректора ОМ способствует сглаживанию изменений морфофункционального состояния дентинсекретирующих структур нижнего резца во все сроки периода адаптации, что проявляется в восстановлении процессов дентиногенеза и роста нижнего резца у подопытных животных. Это может быть связано с тем, что ОМ содержит большое количество флавоноидов (кверцетин, рутин, кемпферол и др.), витаминов (В₁, В₂, С, Е и др.), макро- и микроэлементов (Fe, Ca, Mn, Cu и др.), аминокислоты и полиненасыщенные жирные кислоты [5, 7, 21, 22, 29]. Витамины и микроэлементы, как известно, являются важными кофакторами многих ферментных систем, а флавоноиды обладают антиоксидантными свойствами, чем и можно объяснить уменьшение проявлений оксидативного стресса [28], индуцированного введением БН и воздействием ИИ. Это выражалось в более быстром восстановлении изучаемых параметров гистологического строения нижнего резца по отношению к данным экспериментальных групп без введения ОМ.

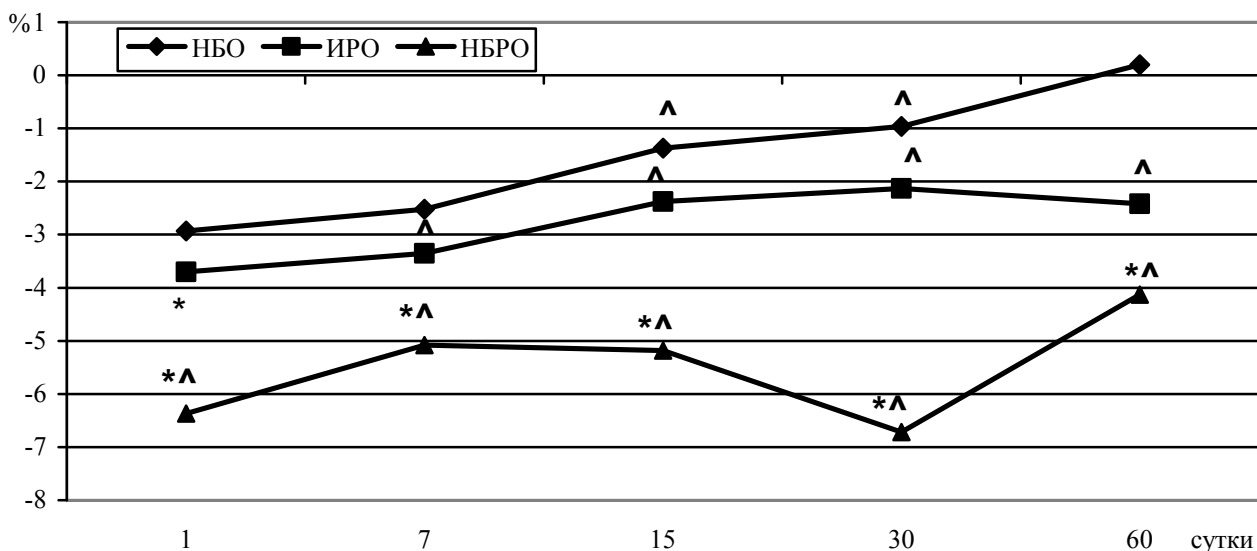


Рис. 2. Динамика изменения ширины слоя одонтобластов нижнего резца подопытных животных, получавших ОМ, в зависимости от вида воздействия и длительности периода реадaptации (в % по отношению к 1 группе)

Примечания: НБО – подопытные животные, получавшие БН и ОМ;

ИРО – подопытные животные, подвергавшиеся облучению ИИ и получавшие ОМ;

НБР – подопытные животные, подвергавшиеся воздействию комбинации БН и ИИ и получавшие ОМ.

* – обозначает статистически значимые отличия от значений 1 группы ($p < 0,05$);

^ – обозначает статистически значимые отличия от значений от группы без коррекции ($p < 0,05$)

Выводы.

1. 60-суточное внутрижелудочное введение бензоата натрия в дозе 1 500 мг/кг/сутки сопровождается угнетением морфофункционального состояния дентинсекретирующих структур нижнего резца. В период реадaptации гистологическое строение нижнего резца к 60 суткам эксперимента постепенно восстанавливалось.

2. 4-кратное воздействие ионизирующего облучения в суммарной дозе 4 Гр приводило к аналогичным по характеру изменениям гистологического строения нижнего резца, однако процессы восстановления по времени протекали медленнее и достоверные изменения исследуемых морфометрических показателей регистрировались и на 60 сутки периода реадaptации.

3. Сочетанное воздействие бензоата натрия и ионизирующего облучения приводило к более грубым нарушениям морфофункционального состояния дентинсекретирующих структур нижнего резца, а восстановление гистологического строения в период реадaptации практически не регистрировалось.

4. Использование в качестве корректора облепихового масла в дозе 300 мг/кг/сутки сопровождалось снижением неблагоприятного влияния условий эксперимента на исследуемые параметры гистологического строения нижнего резца. Восстановление гистологического строения нижнего резца происходило быстрее в течение всего периода реадaptации, что, в первую очередь, было связано с восстановлением функциональной активности одонтобластов.

Список литературы

1. Автандилов, Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
2. Алексахин, Р. М. Дозы облучения человека и биоты в современном мире: состояние и некоторые актуальные проблемы / Р. М. Алексахин // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2009. – Т. 54, № 4. – С. 21–25.
3. Большов, Л. А. Ядерные аварии : последствия для человека, общества и энергетики / Л. А. Большов, Р. В. Арутюнян, И. И. Линге, И. Л. Абалкина // Радиационная гигиена. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 43–52.
4. Верещако, Г. Г. Влияние внешнего облучения и иммобилизационного стресса на репродуктивную систему крыс-самцов / Г. Г. Верещако, Н. В. Чуешова, Г. А. Горох, И. Г. Козлов, А. Д. Наумов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2016. – Т. 56, № 1. – С. 56–63.

5. Горемыкина, Н. В. Свойства облепихового масла, полученного ферментативным гидролизом / Н. В. Горемыкина, А. Л. Верещагин, Ю. А. Кошелев // Ползуновский вестник. – 2013. – № 1. – С. 248–249.
6. Иванов, А. В. Роль факторов окружающей среды в формировании патологии пищеварительного тракта у детей / А. В. Иванов, Н. В. Рылова, Г. Н. Хафизова // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 4. – С. 590–593.
7. Изтлеуов, М. К. Влияние облепихового масла и липоевой кислоты на морфофункциональные показатели репродуктивной системы крыс самцов при хром-индуцированном микроэлементозе / М. К. Изтлеуов, Е. М. Изтлеуов, И. В. Исмаилова // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 124–126.
8. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : Морион, 2000. – 320 с.
9. Лузин, В. И. Современные представления о морфофункциональной организации нижней челюсти крыс / В. И. Лузин, В. Н. Морозов // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 161–166.
10. Овчаренко, В. В. Комп'ютерна програма для морфометричних досліджень «Master of Morphology» / В. В. Овчаренко, В. В. Маврич // Свід. про реєстрацію авт. права на винахід № 9604, дата реєстрації 19.03.2004.
11. Осипенкова-Вичтомова, Т. К. Судебно-медицинская экспертиза костей / Т. К. Осипенкова-Вичтомова. – М. : БИНОМ, 2017. – 272 с.
12. Рыболовлев, Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.
13. Afshar, M. Effect of long term consumption of sodium benzoate before and during pregnancy on growth indexes of fetal Balb/c mice / M. Afshar, S. A. Moallem, M. H. Taheri, M. Shahsavan, F. Sukhtanloo, F. Salehi // Mod. Care J. – 2013. – Vol. 9, № 3. – P. 173–180.
14. Agrawala, P. K. Modulation of radiation-induced cytotoxicity in U 87 cells by RH-3 (a preparation of Hippophae rhamnoides) / P. K. Agrawala, J. S. Adhikari // Indian Journal of Medical Research. – 2009. – Vol. 130, № 5. – P. 542–549.
15. Beveridge, T. Sea buckthorn products: manufacture and composition / T. Beveridge, T. S. Li, B. D. Oomah, A. Smith // Journal of Agriculture and Food Chemistry. – 1999. – Vol. 47, № 9. – P. 3480–3488.
16. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
17. Gräber, T. Effects of dietary benzoic acid and sodium-benzoate on performance, nitrogen and mineral balance and hippuric acid excretion of piglets / T. Gräber, H. Kluge, F. Hirche, J. Broz, G. I. Stangl // Archives of animal nutrition. – 2012. – Vol. 66, № 3. – P. 227–236.
18. Khoshnoud, M. J. Effects of sodium benzoate, a commonly used food preservative, on learning, memory, and oxidative stress in brain of mice / M. J. Khoshnoud, A. Siavashpour, M. Bakhshizadeh, M. Rashedinia // J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2018. – Vol. 32, № 2. – P. e22022.
19. Linke, B. G. O. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate / B. G. O. Linke, T. A. C. Casagrande, L. A. C. Cardoso // African Journal of Biotechnology. – 2018. – Vol. 17, № 10. – P. 306–310.
20. Monanu, M. O. In vitro effects of sodium benzoate on the activities of aspartate and alanine amino transferases, and alkaline phosphatase from human erythrocytes of different genotypes / M. O. Monanu, A. A. Uwakwe, D. Onwubiko // Biochemistry. – 2005. – Vol. 17, № 1. – P. 33–38.
21. Olas, B. The beneficial health aspects of sea buckthorn (*Elaeagnus rhamnoides* (L.) A. Nelson) oil / B. Olas // Journal of Ethnopharmacology. – 2018. – Vol. 213. – P. 183–190.
22. Olas, B. The Anticancer Activity of Sea Buckthorn [*Elaeagnus rhamnoides* (L.) A. Nelson] / B. Olas, B. Skalski, K. Ulanowska // Frontiers in Pharmacology. – 2018. – Vol. 9. – ID article 232.
23. Pintea, A. Chromatographic analysis of carotenol fatty acid esters in *Physalis alkekengi* and *Hippophae rhamnoides* / A. Pintea, A. Varga, P. Stepnowski, C. Socaciu, M. Culea, H. A. Diehl // Phytochemical Analysis 2005. – Vol. 16, № 3. – P. 188–195.
24. Piper, J. D. 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 / J. D. Piper, P. W. Piper // Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. – 2017. – Vol. 16, № 5. – P. 1–5.
25. Pongsavee, M. Effect of sodium benzoate preservative on micronucleus induction, chromosome break, and Ala40Thr superoxide dismutase gene mutation in lymphocytes / M. Pongsavee // Biomed Research International. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–5.
26. Saatci, C. Effect of sodium benzoate on DNA breakage, micronucleus formation and mitotic index in peripheral blood of pregnant rats and their newborns / C. Saatci, Y. Erdem, R. Bayramov, H. Akalin, N. Tascioglu, Y. Ozkul // Biotechnology and biotechnological equipment. – 2016. – Vol. 30, № 6. – P. 1179–1183.
27. Yang, B. Fatty acid composition of lipids in Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) berries of different origins / B. Yang, H. P. Kallio // Journal of Agriculture and Food Chemistry. – 2001. – Vol. 49. – P. 1939–1947.
28. Zeb, A. Sea buckthorn seed oil protects against the oxidative stress produced by thermally oxidized lipids / A. Zeb, S. Ullah // Food Chem. – 2015. – Vol. 186. – P. 6–12.

29. Zielińska, A. Abundance of active ingredients in sea-buckthorn oil / A. Zielińska, I. Nowak // *Lipids Health Dis.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 95.

References

1. Avtandilov G. G. *Osnovy kolichestvennoy patologicheskoy anatomii* [Basics of quantitative pathological anatomy]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2002, 240 p.
2. Aleksakhin R. M. *Dozy oblucheniya cheloveka i bioty v sovremennom mire: sostoyaniye i nekotoryye aktual'nyye problemy* [Exposure doses to humans and biota in the modern world: state-of-the-art and some topical problems]. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'* [Medical Radiology and Radiation Safety], 2009, vol. 54, no. 4, pp. 25-31.
3. Bol'shov L. A., Arutyunyan R. V., Linge I. I., Abalkina I. L. *Yadernye avarii: posledstviya dlya cheloveka, obshchestva i energetiki* [Nuclear accidents: consequences for human, society and energy sector]. *Radiatsionnaya gigiena* [Radiation Hygiene], 2016, vol. 9, no. 3, pp. 43–52.
4. Vereshchako G. G., Chuyeshova N. V., Gorokh G. A., Kozlov I. G., Naumov A. D. *Vliyaniye vneshnego oblucheniya i immobilizatsionnogo stressa na reproduktivnyuyu sistemu krys-samtsov* [Effect of external irradiation and immobilization stress on the reproductive system of male rats]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* [Radiation biology. Radioecology], 2016, vol. 56, no. 1, pp. 56–63
5. Goremykina N. V., Vereshchagin A. L., Koshelev Yu. A. *Svoystva oblepikhovogo masla, poluchennogo fermentativnym gidrolizom* [Properties of sea buckthorn oil obtained by enzymatic hydrolysis]. *Polzunovskiy vestnik* [Polzunovsky bulletin], 2013, vol. 1, pp. 248–249.
6. Ivanov A. V., Rylova N. V., Khafizova G. N. *Rol' faktorov okruzhayushchey sredy v formirovaniy patologii pishchevaritel'nogo trakta u detey* [The role of environmental factors in the formation of the digestive tract diseases in children]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan Medical Journal], 2009, vol. 90, no. 4, pp. 590–593.
7. Iztleuov M. K., Iztleuov Ye. M., Ismailova I. V. *Vliyaniye oblepikhovogo masla i lipoyevoy kisloty na morfofunktsional'nyye pokazateli reproduktivnoy sistemy krys samtsov pri khrom-indutsirovannom mikroelementoze* [The influence of the sea-buckthorn berries oil and lipoic acid on morfo-funtional indicators of reproductive system of rat-males in cromium-induction microelementosis]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2012, vol. 7, no. 4, pp. 124–126.
8. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniyem Excel* [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kiev, Morion, 2000, 320 p.
9. Luzin V. I., Morozov V. N. *Sovremennye predstavleniya o morfo-funktsional'noy organizatsii nizhney chelyusti krys* [Contemporary presentations about morfo-functional organization of rats mandible]. *Ukrains'kiy morfologichniy al'manakh* [Ukrainian Morphological Almanac], 2011, vol. 9, no. 4, pp. 161–166.
10. Ovcharenko V. V., Mavrich V. V. *Komp'yuterna programa dlya morfometrichnikh doslidzhen' "Master of Morphology"* [Computer program for morphometric studies "Master of Morphology"]. The certificate of registration of copyright for an invention № 9604, date of registration 19.03.2004.
11. Osipenkova-Vichtomova T. K. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza kostey* [Forensic examination of bones]. Moscow, BINOM Publishing House, 2017, 272 p.
12. Rybolovlev Yu. R., Rybolovlev R. S. *Dozirovanie veshchestv dlya mlekopitayushchikh po konstante biologicheskoy aktivnosti* [Dosing of substances for mammals according to the constant of biological activity]. *Doklady AN SSSR* [Reports of the USSR Academy of Sciences], 1979, vol. 247, no. 6, pp. 1513–1516.
13. Afshar M., Moallem S. A., Taheri M. H., Shahsavan M., Sukhtanloo F., Salehi F. *Effect of long term consumption of sodium benzoate before and during pregnancy on growth indexes of fetal Balb/c mice*. *Mod. Care J.*, 2013, vol. 9, no. 3, pp. 173-180.
14. Agrawala P. K., Adhikari J. S. *Modulation of radiation-induced cytotoxicity in U 87 cells by RH-3 (a preparation of Hippophae rhamnoides)*. *Indian Journal of Medical Research*, 2009, vol. 130, no. 5, pp. 542–549.
15. Beveridge T., Li T. S., Oomah B. D., Smith A. *Sea buckthorn products: manufacture and composition*. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 1999, vol. 47, no. 9, pp. 3480–3488.
16. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose*: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986, 52 p.
17. Gräber T., Kluge H., Hirche F., Broz J., Stangl G. I. *Effects of dietary benzoic acid and sodium-benzoate on performance, nitrogen and mineral balance and hippuric acid excretion of piglets*. *Archives of animal nutrition*, 2012, vol. 66, no. 3, pp. 227–236. doi: 10.1080/1745039X.2012.676812.
18. Khoshnoud M. J., Siavashpour A., Bakhshizadeh M., Rashedinia M. *Effects of sodium benzoate, a commonly used food preservative, on learning, memory, and oxidative stress in brain of mice*. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 2018, vol. 32, no. 2, pp. e22022.
19. Linke B. G. O., Casagrande T. A. C., Cardoso L. A. C. *Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate*. *African Journal of Biotechnology*, 2018, vol. 17, no. 10, pp. 306–310.
20. Monanu M. O., Uwakwe A. A., Onwubiko D. *In vitro effects of sodium benzoate on the activities of aspartate and alanine amino transferases, and alkaline phosphatase from human erythrocytes of different genotypes*. *Biochemistry*, 2005, vol. 17, no. 1, pp. 33–38.

21. Olas B. The beneficial health aspects of sea buckthorn (*Elaeagnus rhamnoides* (L.) A. Nelson) oil. *Journal of Ethnopharmacology*, 2018, vol. 213, pp. 183–190.
22. Olas B., Skalski B., Ulanowska K. The Anticancer Activity of Sea Buckthorn [*Elaeagnus rhamnoides* (L.) A. Nelson]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, vol. 9, article 232.
23. Pintea, A., Varga, A., Stepnowski, P., Socaciu, C., Culea, M., Diehl, H. A. Chromatographic analysis of carotenol fatty acid esters in *Physalis alkekengi* and *Hippophae rhamnoides*. *Phytochemical Analysis*, 2005, vol. 16, no. 3, pp. 188–195.
24. 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*, 2017, vol. 16, no. 5, pp. 1–5.
25. Pongsavee M. Effect of sodium benzoate preservative on micronucleus induction, chromosome break, and Ala40Thr superoxide dismutase gene mutation in lymphocytes. *Biomed Research International*, 2015, vol. 2015, pp. 1–5.
26. Saatci C., Erdem Y., Bayramov R., Akalin H., Tascioglu 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*, 2016, vol. 30, no. 6, pp. 1179–1183.
27. Yang B., Kallio H. P. Fatty acid composition of lipids in Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) berries of different origins. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 2001, vol. 49, pp. 1939–1947.
28. Zeb A., Ullah S. Sea buckthorn seed oil protects against the oxidative stress produced by thermally oxidized lipids. *Food Chem.*, 2015, vol. 186, pp. 6–12.
29. Zielińska A., Nowak I. Abundance of active ingredients in sea-buckthorn oil. *Lipids Health Dis.*, 2017, vol. 16, no. 1, pp. 95.