

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК [591.147.1+612.086.2]:613.29+616.718.5-089.849
doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-58-66

3.3.1. Анатомия человека
(медицинские науки)

**ВЛИЯНИЕ 60-ДНЕВНОГО ВВЕДЕНИЯ ТАРТРАЗИНА
И НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА В БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЯХ
НА ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС**

*Виталий Николаевич Морозов¹, Владислав Игоревич Лузин²

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

²Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, г. Луганск, Россия

Аннотация. Цель: изучить гистологическое строение и гистоморфометрические параметры щитовидной железы у крыс в период после завершения 60-суточного введения тартразина и создания сквозного дефекта в большеберцовых костях. **Материалы и методы исследования.** 150 белых крыс-самцов были распределены на 5 групп: группы Т1 и Т2 – 60-дневное воздействие тартразина в дозировке 750 и 1 500 мг/кг; группа К+Д – 60-дневное введение 0,9 % изотонического раствора натрия хлорида и нанесение дефекта в большеберцовых костях; группы Т1+Д и Т2+Д – 60-дневное воздействие тартразина в дозировке 750 и 1 500 мг/кг и нанесение дефекта в большеберцовых костях. Гистологическое строение и гистоморфометрические параметры щитовидной железы изучали на 3, 10, 15, 24 и 45 сутки. **Результаты исследования.** В группах Т1+Д и Т2+Д с 3 по 15 сутки в центре железы выявляли преимущественно фолликулы небольших размеров, стенку которых выстилали клетки кубической формы, а в некоторых из них – плоской или призматической формы. Многие тироциты имели вакуолизированную цитоплазму и интенсивно окрашенное ядро. Неоднородный коллоид частично заполнял полость фолликулов или практически отсутствовал, определялось малоокровие капилляров между ними. Единично выявляли участки паренхимы органа со значительным скоплением лимфоцитов. Гистоморфометрическое исследование показало снижение внутреннего диаметра фолликулов, просвет-эпителиальный индекс и ядерно-цитоплазматического отношения и увеличение высоты фолликулярного эпителия и площади цитоплазмы фолликулярных клеток. **Вывод.** 60-суточное введение крысам тартразина и искусственное травматическое повреждение кости приводит к более выраженным изменениям гистологической картины и морфометрических данных щитовидной железы по сравнению с данными групп контроля. Интенсивность и продолжительность изменений носит дозозависимый характер: в группе Т1+Д большинство качественных и количественных изменений нивелируется к 45 суткам, а в группе Т2+Д многие из них остаются, и адаптация органа к ним не наступает.

Ключевые слова: тироциты, тартразин, травма, гистоморфометрия

Для цитирования: Морозов В. Н., Лузин В. И. Влияние 60-ти дневного введения тартразина и нанесения дефекта в большеберцовых костях на гистологическое строение и морфометрические параметры щитовидной железы крыс // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 4. С. 58–66. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-58-66.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**INFLUENCE OF 60-DAY ADMINISTRATION OF TARTRAZINE AND INFLECTION OF
A DEFECT IN THE TIBIA ON THE HISTOLOGICAL STRUCTURE
AND MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE RAT'S THYROID GLAND**

* © Морозов В.Н., Лузин В.И., 2023

Vitaliy N. Morozov¹, Vladislav I. Luzin²

¹Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

²Sent Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia

Abstract. Aim: to study the histological structure and histomorphometric parameters of the thyroid gland in rats in the period after the completion of the 60-day administration of tartrazine and the creation of a through defect in the tibiae. **Material and methods.** One hundred and fifty white male rats were divided into five groups: groups T1 and T2 - 60 days of exposure to tartrazine at a dosage of 750 and 1500 mg/kg; group K+D – 60-day administration of saline solution and infliction of a defect in the tibiae; groups T1+D and T2+D – 60-day exposure to tartrazine at a dosage of 750 and 1500 mg/kg and causing a defect in the tibia. The histological structure and histomorphometric parameters of the thyroid gland were studied on days 3, 10, 15, 24 and 45. **Results.** In the T1+D and T2+D groups, mainly small follicles, lined with cuboidal shaped cells, and in some of them - a flat or columnar shaped cells were detected in the center of the gland from days 3 to 15. Many thyrocytes had a vacuolated cytoplasm and an intensely stained nucleus. The heterogeneous colloid partially filled or was practically absent in the follicles cavity, anemia of the capillaries between them was determined. Singly areas of the organ parenchyma with a significant accumulation of lymphocytes were detected. Histomorphometric study showed a decrease in the internal diameter of the follicles, lumen-epithelial index and nucleo-cytoplasmic ratio and the raise in the height of the follicular epithelium and the area of the cytoplasm of follicular cells. **Conclusion.** Sixty-day administration of tartrazine to rats and artificial traumatic bone injury leads, in comparison with the data of control groups, to a more pronounced change in the histological picture and morphometric data of the thyroid gland. The intensity and duration of changes are dose-dependent: in the T1+D group, most of the qualitative and quantitative changes are smoothed out by 45 days, and in the T2+D group, many of them remain, and the body does not adapt to them.

Key words: thyrocytes, tartrazine, trauma, histomorphometry.

For citation: Morozov V. N., Luzin V. I. Influence of 60-day administration of tartrazine and infliction of a defect in the tibia on the histological structure and morphometric parameters of the rat's thyroid gland. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (4): 58–66. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-58-66. (In Russ.).

Введение. Сегодня для предотвращения порчи продуктов, продления срока хранения, улучшения их вкуса, аромата и внешнего вида широко применяются пищевые добавки. В их число входят пищевые красители, которые улучшают цветовые характеристики выходного продукта, повышая его внешнюю привлекательность и спрос со стороны покупателей. Наиболее широко в пищевой и фармацевтической промышленности используются азокрасители из-за их цветостойкости и низкой стоимости. Их представитель тартразин (E102) придает продуктам питания, напиткам, лекарственным формам выраженный стойкий, насыщенный желтый и оранжевый цвет [1]. В последнее время интерес к данной пищевой добавке постоянно подогревается информацией, в которой описывается все больше побочных эффектов, выявляемых при ее изучении. Оксидативный стресс, вызываемый введением тартразина, приводит к развитию гепато- и нефротоксичности, нейротоксичности, а также к изменениям ядер эпителиальных клеток и форменных элементов крови [2, 3]. Кроме того, у детей и подростков выявлены симптомы гиперактивности и дефицита внимания, а также ускоренного полового созревания [4].

В более ранней публикации установлено, что 60-суточное введение тартразина вызывает ультрамикроскопические изменения в строении фолликулярных клеток щитовидной железы у крыс. Совокупность подобных изменений свидетельствует об их гипофункции [5], но информации о совместном влиянии длительного введения этой пищевой добавки и экспериментально смоделированной травмы кости в данных условиях нет.

Цель: изучить гистологическое строение и гистоморфометрические параметры щитовидной железы в период после завершения 60-суточного введения тартразина и искусственно созданного сквозного дефекта в большеберцовых костях.

Материалы и методы исследования. Из 150 белых половозрелых крыс-самцов массой 200–210 г были сформированы 5 групп по 30 особей каждая (табл. 1).

Таблица 1. Распределение лабораторных животных на группы
Table 1. Distribution of laboratory animals into groups

Название группы	Воздействие
Группа T1	Внутрижелудочное введение 1 мл раствора тартразина (производитель «Roha Dyechem Pvt Ltd», Индия) из расчета 750 мг/кг/массы тела ежедневно (60 суток)
Группа T2	В аналогичных условиях введение эквивалентного объема тартразина из расчета 1 500 мг/кг
Группа К+Д	Внутрижелудочное введение 1 мл 0,9 % изотонического раствора натрия хлорида ежедневно (60 суток). Далее стоматологическим бором в месте соединения проксимального конца и тела большеберцовых костей создавали сквозной округлый дефект [6]
Группа T1+Д	В условиях группы К+Д вводили 1 мл раствора тартразина из расчета 750 мг/кг массы тела вместо физиологического раствора
Группа T2+Д	В данной группе доза тартразина увеличена до 1 500 мг/кг массы тела

Содержание животных и манипуляции над ними проводили в соответствии с правилами содержания экспериментальных животных, установленными Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза [7]. Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по биоэтике ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», протокол № 2 от 25.03.2022 г. На 3, 10, 15, 24 и 45 сутки после экспериментальных воздействий крысы подвергались эвтаназии ингаляцией летальной дозы эфирного наркоза. Согласно стандартному протоколу, проводили гистологическую проводку образцов щитовидной железы, срезы (толщина – 5–6 мкм) подвергали окрашиванию гематоксилин-эозином. На аппаратном комплексе, состоящем из персонального компьютера с установленным программным обеспечением «Nis-Elements BR 4.60.00» («Nikon», Япония), микроскопа «Nikon Eclipse Ni» и цифровой камеры «Nikon DS-Fi3» («Nikon», Япония), изучали срезы на гистологических препаратах, фотографии при разных увеличениях, а также проводили морфометрию. В центре и на периферии щитовидной железы измеряли внутренний диаметр и высоту фолликулярных клеток и далее вычисляли просвет-эпителиальный индекс как отношение первого параметра ко второму. В фолликулярных клетках производили замеры таких параметров, как площадь ядер и цитоплазмы с последующим подсчетом ядерно-цитоплазматического отношения.

Цифровые значения загружали в лицензионные компьютерные программы «MS Excel» и «Statistica 5.1.» («StatSoft», США). Данные обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением среднего значения изучаемого показателя, среднеквадратического отклонения и стандартной ошибки, а также величины отклонения в процентах (параметров экспериментальных групп от таковых контрольных групп). Тип распределения данных определяли при помощи критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения для установления достоверности отличий использовали t-критерий Стьюдента (с уровнем статистической значимости $p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. В ранние сроки эксперимента (3, 10 и 15 сутки) в группе T1+Д в центре железы выявляли преимущественно фолликулы небольших размеров, стенку которых выстилала клетка кубической формы. В единичных фолликулах встречались тироциты плоской или цилиндрической формы. Фолликулярные клетки характеризовались полиморфизмом. Меньшая часть тироцитов имела типичную морфологию, при этом больше встречалось эпителиоцитов с вакуолизированной цитоплазмой и интенсивно окрашенным плоским или умеренной интенсивности сферическим ядром, расположенным в центре или у базальной части клетки. Следует отметить, что меньшая часть клеток оставалась кубической формы, другие приобретали округлые контуры, третьи имели лишь куполообразный апикальный конец, а четвертые находились в полости фолликула, теряя связь с базальной мембраной. Различия в морфологии клеток привели к расположению ядер на разных уровнях. Неоднородный коллоид частично заполнял или практически отсутствовал в полости фолликулов. Между фолликулами в тонких прослойках соединительной ткани лишь в некоторых капиллярах определяли форменные элементы крови. Единично выявляли участки паренхимы органа со значительным скоплением лимфоцитов. К 24 суткам появлялись фолликулы, полностью заполненные коллоидом, но при этом он был неоднородной консистенции. Типичные эпителиоциты в стенке фолликулов встречались чаще. Степень заполнения коллоидом полости фолликула прямо пропорционально зависела от наличия типичных тироцитов. На периферии и в центре железы вокруг фолликулов определялись капилляры с форменными элементами крови. К последним суткам наблюдения большая часть фолликулов железы была заполнена в основном однородным коллоидом, в котором часто встречались резорбционные вакуоли. В одном случае был выявлен фолликул, заполненный слущенными, плотно упакованными эпителиоцитами. В поле зрения значительно уменьшилось количество морфологически не типичных тироцитов.

Гистоморфометрическое исследование показало, что в группе Т1+Д внутренний диаметр фолликулов в периферической зоне щитовидной железы уменьшался по сравнению с данными группы Т1 с 3 по 24 сутки на 3,86; 4,07; 3,90; 3,05 %, высота фолликулярного эпителия – увеличивалась как в центральной, так и периферической зонах органа с 3 по 45 сутки на 10,65 %, 8,41 %, 9,44 %, 7,80 %, 5,12 % и на 6,15 %, 8,02 %, 8,15 %, 6,18 %, 5,66 %; просвет-эпителиальный индекс снижался в центральной зоне с 3 по 24 сутки на 4,25 %, 3,87 %, 4,78 %, 4,18 % и на 24 сутки на 3,69 % в периферической зоне. Площадь цитоплазмы фолликулярных клеток была больше аналогичного значения в группе Т1 с 3 по 15 сутки на 4,77 %, 3,47 %, 4,26 % в центральной зоне и – 24 сутки на 3,65 % в периферической зоне.

Сравнение параметров группы Т1+Д с таковыми группы К+Д показало, что внутренний диаметр фолликулов был меньше на 3 сутки на 2,91 % в центральной зоне, высота фолликулярного эпителия была больше с 3 по 45 сутки на 6,33 %, 4,92 %, 5,54 %, 4,79 %, 3,73 % (в центральной зоне) и на 5,27 %, 5,89 %, 5,60 %, 4,25 %, 3,38 % (в периферической зоне); просвет-эпителиальный индекс был меньше на 3, 24 сутки на 3,07 %, 2,70 % в центральной зоне и на 10 сутки на 2,68 % в периферической зоне; а площадь цитоплазмы фолликулярных клеток – больше с 3 по 15 сутки на 5,61 %, 4,83 %, 5,20 % и с 3 по 24 сутки на 4,02 %, 4,64 %, 3,57 %, 3,68 %. Ядерно-цитоплазматическое отношение уменьшалось с 3 по 24 сутки на 4,07 %, 4,26 %, 4,25 %, 2,53 % и с 3 по 15 сутки на 3,64 %, 3,82 %, 3,76 % в центре и периферии железы соответственно.

В первой половине эксперимента (3, 10 и 15 сутки) в группе Т2+Д наблюдалась общая с предыдущим воздействием совокупность изменений тироцитов щитовидной железы, но имелся и ряд отличий. Среди полиморфных клеток в дополнении определялись тироциты призматической формы с эксцентрично расположенным ядром (в апикальном или дистальном концах клетки), реже оно локализовалось в середине клетки, при этом типичные фолликулярные клетки встречались редко. Центральные отделы железы имели тонкие прослойки соединительной ткани, только на периферии органа под капсулой между фолликулами располагались капилляры, которые содержали скудное количество форменных элементов крови. В конце эксперимента на 24 и 45 сутки наблюдения появились фолликулы, заполненные неоднородным коллоидом с единичными резорбционными вакуолями и десквамированными эпителиоцитами, а также немногочисленные типичные тироциты преимущественно кубической формы. Выявлялись очаги, содержащие скопления лимфоцитов, а также заполненные слушленным эпителием фолликулы. Капиллярная сеть четко определялась между фолликулами благодаря наличию в ней форменных элементов крови (рис. 1).

В группе Т2+Д при морфометрии установлено, что внутренний диаметр фолликулов щитовидной железы был меньше данных группы Т2 с 3 по 24 сутки на 5,44 %, 4,72 %, 5,14 %, 4,89 % (в центральной зоне) и с 3 по 45 сутки на 6,19 %, 6,02 %, 6,18 %, 6,40 %, 4,66 % (в периферической зоне); высота фолликулярного эпителия была больше соответственно с 3 по 45 сутки на 16,35 %, 14,91 %, 14,11 %, 12,54 %, 6,44 % и на 13,07 %, 12,63 %, 11,56 %, 10,62 %, 10,24 %; просвет-эпителиальный индекс – был меньше в эти же дни наблюдения на 7,61 %, 6,89 %, 7,63 %, 7,48 %, 6,76 % и на 8,08 %, 8,39 %, 8,98 %, 8,57 %, 7,32 %; площадь цитоплазмы фолликулярных клеток была больше с 3 по 15 сутки 7,87 %, 6,92 %, 5,07 % и на 24 сутки на 4,09 %. Ядерно-цитоплазматическое отношение было меньше на 3 сутки на 4,23 % в периферической зоне железы.

При сравнении гистоморфометрических параметров групп Т2+Д и К+Д выявлено, что внутренний диаметр фолликулов щитовидной железы уменьшался с 3 по 10 сутки в центральной зоне на 4,47 %, 3,41 % и с 3 по 24 сутки на 4,50 %, 4,02 %, 4,63 %, 4,56 % в периферической зоне; высота фолликулярного эпителия увеличивалась с 3 по 45 сутки на 8,74 %, 7,23 %, 6,90 %, 7,35 %, 4,26 % и на 8,68 %, 7,11 %, 7,52 %, 7,66 %, 4,77 % соответственно; просвет-эпителиальный индекс – уменьшался с 3 по 45 сутки на 4,87 %, 4,66 %, 5,10 %, 4,75 %, 4,81 % и с 3 по 15 сутки на 5,88 %, 5,22 %, 4,68 %; площадь ядер фолликулярных клеток – уменьшалась на 10 сутки на 3,92 % и с 3 по 10 сутки на 4,42 %, 4,09 %. Площадь цитоплазмы фолликулярных клеток была больше параметров группы сравнения с 3 по 45 сутки на 9,48 %, 8,81 %, 6,72 %, 6,45 %, 5,31 % (в центре железы) и на 5,95 %, 6,00 %, 6,04 %, 5,81 %, 5,23 % (на периферии железы), а ядерно-цитоплазматическое отношение – меньше в те же сроки на 6,85 %, 5,76 %, 5,94 %, 5,26 %, 3,13 % и на 6,55 %, 5,49 %, 5,18 %, 4,92 %, 3,94 % соответственно (табл. 2).

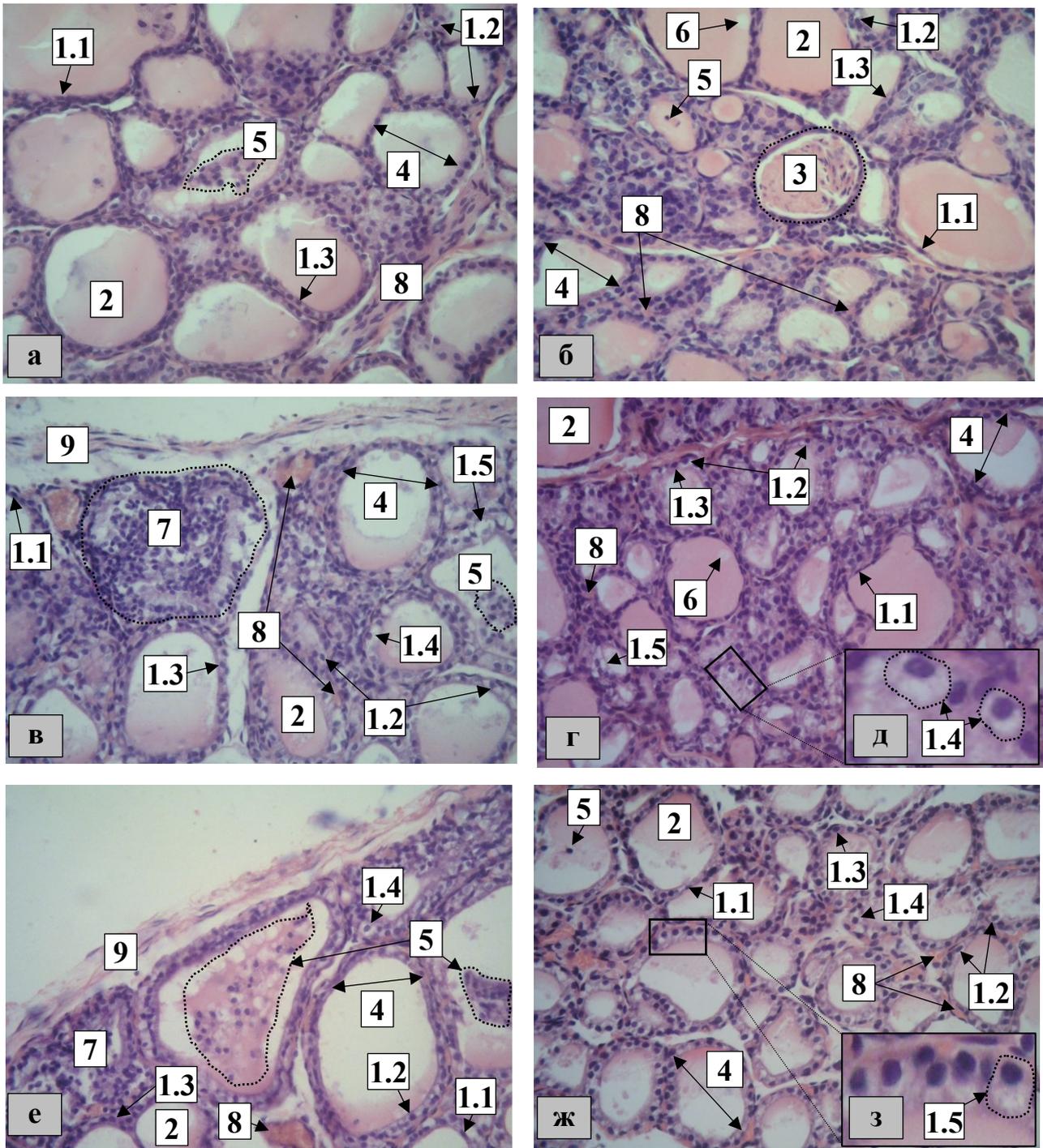


Рис. 1. Структура щитовидной железы половозрелых животных

Примечание: 3 сутки наблюдения: а – группа К+Д, в – группа Т1+Д, е – группа Т2+Д; 24 сутки эксперимента: б – группа К+Д, г, д – группа Т1+Д, ж, з – группа Т2+Д): 1 – фолликулярная клетка (1.1 – плоской формы, 1.2 – со светлой цитоплазмой и ядром темно-фиолетового цвета, 1.3 – кубической формы, 1.4 – набухшая, кубической формы, 1.5 – набухшая, призматической формы), 2 – полость фолликула с коллоидом, 3 – полость фолликула, заполненная слизистыми, плотно упакованными эпителиоцитами, 4 – фолликул, 5 – эпителиоциты в полости фолликула, 6 – вакуоль, расположенная в коллоиде, 7 – участок железы, имеющий скопления лимфоцитов, 8 – сосуд, 9 – капсула. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: $\times 400$ (а-г, е, ж), $\times 1000$ (д, з)

Fig. 1. The structure of the thyroid gland in sexually mature animals

Note: 3rd day of observation: а – group K+D, в – group T1+D, е – group T2+D; Day 24 of the experiment: б – group K+D, г, д – group T1+D, ж, з – group T2+D): 1 – follicular cell (1.1 – flat, 1.2 – with light cytoplasm and a dark purple nucleus color, 1.3 – cubic shape, 1.4 – swollen, cubic shape, 1.5 – swollen, prismatic shape), 2 – follicle cavity with colloid, 3 – follicle cavity filled with desquamated, tightly packed epithelial cells, 4 – follicle, 5 – epithelial cells in the cavity follicle, 6 – vacuole located in a colloid, 7 – area of the gland with accumulations of lymphocytes, 8 – vessel, 9 – capsule. Hematoxylin-eosin staining. Magnification: $\times 400$ (а-d, f, g), $\times 1000$ (d, h)

Таблица 2. Морфометрические показатели щитовидной железы крыс в период реадaptации после 60-суточного введения тартразина и нанесения дефекта в большеберцовых костях (M ± m)
Table 2. Morphometric parameters of the thyroid gland of rats during the readaptation period after 60-day administration of tartrazine and a defect in the tibia (M ± m)

Срок реадaptации, сут	Внутренний диаметр фолликула, мкм	Высота фолликулярного эпителия, мкм	Просвет-эпителиальный индекс	Площадь ядер фолликулярных клеток, мкм ²	Площадь цитоплазмы фолликулярных клеток, мкм ²	Ядерно-цитоплазматическое отношение
Группа T1						
3	64,08 ± 0,97	6,98 ± 0,11*	8,24 ± 0,10*	23,98 ± 0,51	34,66 ± 0,39	0,720 ± 0,006
	88,83 ± 0,69	6,21 ± 0,09*	14,33 ± 0,14*	16,93 ± 0,37	27,27 ± 0,46	0,680 ± 0,010
10	64,48 ± 0,95	7,31 ± 0,09*	8,30 ± 0,08*	24,47 ± 0,43	34,77 ± 0,36	0,738 ± 0,006
	88,96 ± 0,93	6,30 ± 0,05*	14,31 ± 0,23	17,17 ± 0,31	27,25 ± 0,46	0,680 ± 0,009
15	64,75 ± 1,00	7,45 ± 0,11	8,34 ± 0,09	24,90 ± 0,37	34,81 ± 0,46	0,757 ± 0,007
	89,21 ± 0,78	6,34 ± 0,05	14,32 ± 0,18	17,40 ± 0,40	27,23 ± 0,52	0,677 ± 0,009
24	64,20 ± 1,26	7,65 ± 0,10	8,34 ± 0,11	25,41 ± 0,30	34,81 ± 0,73	0,778 ± 0,009
	88,30 ± 0,78	6,47 ± 0,07	14,45 ± 0,16	17,44 ± 0,40	27,18 ± 0,36	0,698 ± 0,009
45	64,95 ± 1,00	8,11 ± 0,08	8,32 ± 0,11	25,83 ± 0,46	35,04 ± 0,49	0,787 ± 0,007
	88,34 ± 0,83	6,60 ± 0,11	14,70 ± 0,30	17,81 ± 0,39	27,18 ± 0,43	0,717 ± 0,005
Группа T2						
3	64,67 ± 0,94	6,79 ± 0,13	8,39 ± 0,08	23,24 ± 0,42	34,89 ± 0,34	0,711 ± 0,011
	89,54 ± 0,87	6,02 ± 0,08	14,75 ± 0,19	16,22 ± 0,41	27,66 ± 0,44	0,670 ± 0,006
10	64,91 ± 0,67	7,05 ± 0,07	8,39 ± 0,09	24,14 ± 0,40	34,93 ± 0,35	0,735 ± 0,008
	89,70 ± 1,01	6,11 ± 0,03	14,80 ± 0,27	16,91 ± 0,27	27,53 ± 0,53	0,672 ± 0,007
15	65,10 ± 0,74	7,24 ± 0,80	8,43 ± 0,10	24,49 ± 0,35	35,05 ± 0,52	0,745 ± 0,008
	89,77 ± 0,80	6,26 ± 0,02	14,98 ± 0,16	17,20 ± 0,25	27,62 ± 0,48	0,675 ± 0,006
24	65,31 ± 1,00	7,51 ± 0,10	8,45 ± 0,12	24,82 ± 0,28	35,05 ± 0,51	0,767 ± 0,008
	89,18 ± 1,15	6,42 ± 0,06	14,97 ± 0,21	17,53 ± 0,31	27,63 ± 0,29	0,690 ± 0,006
45	65,80 ± 1,00	8,05 ± 0,09	8,46 ± 0,10	25,35 ± 0,49	35,25 ± 0,39	0,780 ± 0,008
	88,95 ± 0,89	6,41 ± 0,10	15,03 ± 0,29	17,63 ± 0,39	27,52 ± 0,50	0,705 ± 0,008
Группа K+D						
3	64,02 ± 0,62	7,27 ± 0,11	8,14 ± 0,07	25,08 ± 0,31	34,38 ± 0,33	0,778 ± 0,008
	87,96 ± 0,82	6,26 ± 0,08	14,40 ± 0,19	17,21 ± 0,24	27,04 ± 0,39	0,686 ± 0,007
10	64,02 ± 0,80	7,56 ± 0,09	8,20 ± 0,09	25,15 ± 0,24	34,32 ± 0,35	0,781 ± 0,006
	87,83 ± 0,94	6,43 ± 0,08	14,30 ± 0,08	17,31 ± 0,18	27,10 ± 0,40	0,698 ± 0,004
15	63,70 ± 0,96	7,73 ± 0,10	8,20 ± 0,11	25,96 ± 0,46	34,50 ± 0,52	0,784 ± 0,004
	88,31 ± 0,89	6,49 ± 0,05	14,30 ± 0,12	17,82 ± 0,32	27,10 ± 0,34	0,708 ± 0,006
24	63,86 ± 0,91	7,87 ± 0,10	8,21 ± 0,07	26,01 ± 0,36	34,44 ± 0,57	0,791 ± 0,006
	87,46 ± 0,80	6,59 ± 0,06	14,36 ± 0,21	18,02 ± 0,22	27,18 ± 0,32	0,711 ± 0,006
45	64,96 ± 0,96	8,22 ± 0,08	8,28 ± 0,06	26,24 ± 0,57	34,47 ± 0,53	0,798 ± 0,007
	87,49 ± 0,77	6,75 ± 0,04	14,48 ± 0,19	18,23 ± 0,44	27,16 ± 0,35	0,720 ± 0,008
Группа T1+D						
3	62,16 ± 0,55*	7,73 ± 0,10*^	7,89 ± 0,08*^	24,73 ± 0,33	36,31 ± 0,42*^	0,746 ± 0,007*
	85,40 ± 0,73*^	6,59 ± 0,07*^	13,93 ± 0,20	16,78 ± 0,15	28,13 ± 0,29*	0,725 ± 0,007*
10	62,41 ± 0,64	7,93 ± 0,10*^	7,98 ± 0,08^	24,49 ± 0,22	35,98 ± 0,35*^	0,748 ± 0,009*
	85,34 ± 0,95^	6,80 ± 0,08*^	13,92 ± 0,11*	16,96 ± 0,22	28,36 ± 0,39*	0,671 ± 0,004*
15	62,16 ± 0,98	8,16 ± 0,09*^	7,94 ± 0,11*	25,28 ± 0,34	36,30 ± 0,46*^	0,751 ± 0,007*
	85,73 ± 0,94*	6,86 ± 0,06*^	13,89 ± 0,17	17,34 ± 0,21	28,07 ± 0,26*	0,681 ± 0,006*
24	62,88 ± 0,91	8,25 ± 0,12*^	7,99 ± 0,07*^	25,32 ± 0,30	35,73 ± 0,52	0,771 ± 0,006*
	85,61 ± 0,78^	6,87 ± 0,18*^	13,92 ± 0,17^	17,52 ± 0,22	28,16 ± 0,27*^	0,691 ± 0,007
45	63,67 ± 0,63	8,53 ± 0,09*^	8,08 ± 0,10	25,41 ± 0,55	35,80 ± 0,50	0,778 ± 0,006
	86,01 ± 1,03	6,98 ± 0,51*^	14,16 ± 0,18	17,80 ± 0,25	27,79 ± 0,29	0,695 ± 0,007
Группа T2+D						
3	61,16 ± 0,57*^	7,90 ± 0,09*^	7,75 ± 0,08*^	24,18 ± 0,36	37,64 ± 0,40*^	0,725 ± 0,008*
	84,00 ± 0,88*^	6,80 ± 0,08*^	13,56 ± 0,20*^	16,45 ± 0,22*	28,65 ± 0,36*	0,641 ± 0,006*^
10	61,84 ± 0,69*^	8,10 ± 0,10*^	7,81 ± 0,08*^	24,16 ± 0,27*	37,34 ± 0,36*^	0,738 ± 0,008*
	84,30 ± 1,29*^	6,88 ± 0,09*^	13,55 ± 0,20*^	16,60 ± 0,18*^	28,73 ± 0,44*	0,660 ± 0,006*

Срок ре-адаптации, сут	Внутренний диаметр фолликула, мкм	Высота фолликулярного эпителиа, мкм	Просвет-эпителиальный индекс	Площадь ядер фолликулярных клеток, мкм ²	Площадь цитоплазмы фолликулярных клеток, мкм ²	Ядерно-цитоплазматическое отношение
15	61,75 ± 1,02* 84,22 ± 0,96*^	8,26 ± 0,17*^ 6,98 ± 0,07*^	7,79 ± 0,07*^ 13,63 ± 0,20*^	24,89 ± 0,23 17,08 ± 0,25	36,82 ± 0,49*^ 28,74 ± 0,30*^	0,738 ± 0,004* 0,671 ± 0,007*
24	62,12 ± 0,79^ 83,47 ± 0,87*^	8,45 ± 0,10*^ 7,10 ± 0,08*^	7,82 ± 0,07*^ 13,69 ± 0,27^	25,00 ± 0,34 17,33 ± 0,27	36,67 ± 0,63* 28,75 ± 0,30*^	0,750 ± 0,008* 0,676 ± 0,008*
45	63,03 ± 1,04 84,80 ± 1,01^	8,57 ± 0,11*^ 7,07 ± 0,09*^	7,88 ± 0,08*^ 13,94 ± 0,19^	25,22 ± 0,49 17,55 ± 0,24	36,30 ± 0,48* 28,59 ± 0,30*	0,773 ± 0,007* 0,6911 ± 0,007*

Примечание: * – достоверное отличие от группы K+D; ^ – достоверное отличие от групп T1 и T2

Note: * – significant difference from the K+D group; ^ – significant difference from groups T1 and T2

Употребление тартразина разной дозировки, согласно уже опубликованным материалам исследования, на ультраструктурном уровне подтверждает зависимое от концентрации пищевого красителя уменьшение функции фолликулярных клеток (через нарушение структуры ДНК ядра и митохондрий на фоне оксидативного стресса) [5]. При этом по принципу обратной связи на фоне гипофункции эпителиоцитов повышается уровень тиреотропного гормона (ТТГ) [8]. После прекращения воздействия тартразина наносился травматический дефект в большеберцовых костях. Данная травма практически не влияет на уровень ТТГ [9], поэтому повышенный тартразином уровень ТТГ может постепенно приближаться к значениям интактных животных. При этом длительная стимуляция фолликулярных клеток, находящихся в гипофункции, со стороны данного гормона приводит к гипертрофии эпителиальных клеток и позитивно влияет на развитие капиллярной сети [10]. Согласно работам исследователей, в данном случае гипертрофия связана не с увеличением активности клеток, а с нарушением клеточного обмена [8]. Имеются данные о том, что тартразин способен повреждать плазмолемму и работу митохондрий, нарушая синтез аденозинтрифосфата, тем самым изменяя уровень Na⁺ в сыворотке крови и клетке [11]. В свою очередь, накопление ионов натрия, связывающих воду в цитоплазме клеток, способствует увеличению их объема, что проявляется в виде вакуолярной (гидропической) дистрофии. [8]. Совокупность вышеизложенного помогает объяснить наличие немногочисленных форменных элементов крови в капиллярах, полиморфизм тироцитов и, как следствие, увеличение их высоты, а также просвет-эпителиального индекса, что указывает лишь на возрастающие количественные, но не качественные изменения после приема пищевого красителя и дефекта кости в первой половине эксперимента.

Экспериментальные работы показывают, что после отмены ряда воздействующих факторов структурно-функциональные изменения фолликулярных клеток могут быть обратимыми [8]. Также репаративный остеогенез сопровождается увеличением синтеза кальцитонина парафолликулярными клетками [12]. Функциональная активность последних прямо пропорционально связана с работой тироцитов [13]. Это дает возможность предположить, что после отмены пищевого красителя начинается постепенное восстановление структурно-функциональной активности данных клеток. С учетом длительного воздействия ТТГ на тироциты, которые находились в гипофункции (причина – оксидативный стресс, вызванный тартразином), позитивная динамика гистологической картины и морфометрических параметров эпителиоцитов начинает проследиваться на 24 сутки в группе T1+Д и к 45 суткам – в T2+Д группе по сравнению с контролем.

Заключение. 60-суточное введение крысам тартразина в различных дозах с последующим моделированием травматического повреждения кости приводит к более выраженным изменениям гистологической картины и морфометрических данных щитовидной железы по сравнению с данными групп контроля. Интенсивность и продолжительность изменений носит дозозависимый характер: в группе T1+Д большинство изменений, как качественных, так и количественных, нивелируется к 45 суткам, а в группе T2+Д многие из них остаются, и адаптация органа к ним не наступает.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international IC-MJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Rovina K., Siddiquee S., Shaarani S. M. A Review of Extraction and Analytical Methods for the Determination of Tartrazine (E 102) in Foodstuffs // *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2017. Vol. 47, no 4. P. 309–324. doi: 10.1080/10408347.2017.1287558.
2. Vega-Cabanillas R., Sisniegas M., Zavala F. Tartrazine induces genotoxicity in lymphocytes of BALB/c *Mus musculus* // *Rev. Peru Med. Exp. Salud Publica.* 2021. Vol. 38, no 4. P. 587–594. doi: 10.17843/rpmesp.2021.384.9356.
3. Demircigil N., Gul M., Gokturk N., Kustepe E. K., Bag H. G., Erdemli M. E. Thymoquinone played a protective role against tartrazine-induced hepatotoxicity // *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2023. Vol. 26, no. 1. P. 99–106. doi: 10.22038/IJBMS.2022.67341.14763.
4. Mindang E. L. N., Awounfack C. F., Ndinteh D. T., Krause R. W. M., Njamen D. Effects of Tartrazine on Some Sexual Maturation Parameters in Immature Female Wistar Rats // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022. Vol. 19, no. 16. P. 10410. doi: 10.3390/ijerph191610410.
5. Морозов В. Н. Влияние 60-дневного введения тартразина в различных дозах на ультраструктуру фолликулярных клеток щитовидной железы крыс // *Медицинская наука и образование Урала.* 2022. Т. 23, № 4. С. 76–79. doi: 10.36361/18148999_2022_23_4_76.
6. Лузин В. И., Ивченко Д. В., Панкратьев А. А. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных // *Український медичний альманах.* 2005. Т. 8, № 2. С. 162.
7. 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.
8. Elkalawy S. A. M., Abo-Elnour R. K., El Deeb D. F., Yousry M. M. Histological and immunohistochemical study of the effect of experimentally induced hypothyroidism on the thyroid gland and bone of male albino rats // *The Egyptian Journal of Histology.* 2013. Vol. 36, no 1. P. 92–102. doi: 10.1097/01.EHX.0000424169.63765.ac.
9. Gibson S. C., Hartman D. A., Schenck J. M. The Endocrine Response to Critical Illness: Update and Implications for Emergency Medicine // *Emerg. Med. Clin. N. Am.* 2005. Vol. 23. P. 909–929. doi: 10.1016/j.emc.2005.03.015.
10. Бильжанова Г. Ж., Чекуров И. В., Вишневская Т. Я. Морфофункциональный профиль щитовидной железы самцов крыс Wistar в рамках экспериментальной модели «Гипотиреоз – стресс» // *Известия Оренбургского государственного аграрного университета.* 2016. № 2 (58). С. 177–180.
11. Al-Seenia M. N., El Rabeyb H. A., Al-Hameda A. M., Zamazami M. A. Nigella sativa oil protects against tartrazine toxicity in male rats // *Toxicology Reports.* 2018. Vol. 5. P. 146–155. doi: 10.1016/j.toxrep.2017.12.022.
12. Мироманов А. М., Гусев К. А. Гормональная регуляция остеогенеза : обзор литературы // *Травматология и ортопедия России.* 2021. Т. 27, № 4. С. 120–130. doi: 10.21823/2311-2905-1609.
13. Махмуров А. М., Юлдашева М. А., Юлдашев А. Ю. Ультраструктура клеток фолликулов щитовидной железы при гипо- и гиперкальциемии // *Вестник экстренной медицины.* 2019. Т. 12, № 2. С. 55–60.

References

1. Rovina K., Siddiquee S., Shaarani S. M. A Review of Extraction and Analytical Methods for the Determination of Tartrazine (E 102) in Foodstuffs. *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2017; 47 (4): 309–324. doi: 10.1080/10408347.2017.1287558.
2. Vega-Cabanillas R., Sisniegas M., Zavala F. Tartrazine induces genotoxicity in lymphocytes of BALB/c *Mus musculus*. *Rev. Peru Med. Exp. Salud Publica.* 2021; 38 (4): 587–594. doi: 10.17843/rpmesp.2021.384.9356.
3. Demircigil N., Gul M., Gokturk N., Kustepe E. K., Bag H. G., Erdemli M. E. Thymoquinone played a protective role against tartrazine-induced hepatotoxicity. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2023; 26 (1): 99–106. doi: 10.22038/IJBMS.2022.67341.14763.
4. Mindang E. L. N., Awounfack C. F., Ndinteh D. T., Krause R. W. M., Njamen D. Effects of Tartrazine on Some Sexual Maturation Parameters in Immature Female Wistar Rats. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022; 19 (16): 10410. doi: 10.3390/ijerph191610410.
5. Morozov V. N. Effect of 60-day administration of tartrazine in various doses on the ultrastructure of rat's thyroid gland follicular cells. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education of Ural.* 2022; 23 (4): 76–79. (In Russ.). doi: 10.36361/18148999_2022_23_4_76.
6. Luzin V. I., Ivchenko D. V., Pankrat'ev A. A. Method for modeling a bone defect in laboratory animals. *Ukrain'skij medichnij al'manah= Ukrainian Medical Almanac.* 2005; 8 (2): 162. (In Russ.).
7. 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.

8. Elkalawy S. A. M., Abo-Elnour R. K., El Deeb D. F., Yousry M. M. Histological and immunohistochemical study of the effect of experimentally induced hypothyroidism on the thyroid gland and bone of male albino rats. *The Egyptian Journal of Histology*. 2013; 36 (1): 92–102. doi: 10.1097/01.EHX.0000424169.63765.ac.
9. Gibson S. C., Hartman D. A., Schenck J. M. The Endocrine Response to Critical Illness: Update and Implications for Emergency Medicine. *Emerg. Med. Clin. N. Am.* 2005; 23: 909–929. doi: 10.1016/j.emc.2005.03.015.
10. Bil'zhanova G. Zh., Chekurov I. V., Vishnevskaya T. Ya. Morphofunctional profile of the thyroid gland of male Wistar rats in the framework of the experimental model «Hypothyroidism-stress». *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta = Izvestia Orenburg State Agrarian University*. 2016; (2 (58)): 177–180. (In Russ.).
11. Al-Seenia M. N., El Rabeyb H. A., Al-Hameda A. M., Zamazami M. A. Nigella sativa oil protects against tartrazine toxicity in male rats. *Toxicology Reports*. 2018; 5: 146–155. doi: 10.1016/j.toxrep.2017.12.022.
12. Miromanov A. M., Gusev K. A. Hormonal regulation of osteogenesis: a review of the literature. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021; 27 (4): 120–130. (In Russ.).
13. Mahmurov A. M., Yuldasheva M. A., Yuldashev A. Yu. Ultrastructure of thyroid follicle cells in hypo- and hypercalcemia. *Vestnik ekstremnoy meditsiny = Bulletin of Emergency Medicine*. 2019; 12 (2): 55–60. (In Russ.).

Информация об авторах

В.Н. Морозов, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра анатомии и гистологии человека, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия, e-mail: morozov_v@bsu.edu.ru.

В.И. Лузин, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», г. Луганск, Россия, e-mail: vladyslav_luzin@mail.ru.

Information about the authors

V.N. Morozov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, e-mail: morozov_v@bsu.edu.ru.

V.I. Luzin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Sent Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia, e-mail: vladyslav_luzin@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 07.02.2023; одобрена после рецензирования 28.08.2023; принята к публикации 11.12.2023.

The article was submitted 07.02.2023; approved after reviewing 28.08.2023; accepted for publication 11.12.2023.