

ГИСТОМОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС В ПЕРИОД РЕАДАПТАЦИИ ПОСЛЕ 60-ДНЕВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ

Морозов В.Н.

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: Info@bsu.edu.ru

Цель исследования – установить особенности гистологического строения и изменений гистоморфометрических параметров щитовидной железы крыс в период реадaptации после 60-дневного воздействия бензоата натрия. Эксперимент проведен на 90 белых крысах-самцах массой 200-210 г. Первая группа – контроль. Вторая и третья группы (группы Б1 и Б2) включали животных, получавших ежедневно 60 дней внутрижелудочно бензоат натрия в дозе 500 и 1000 мг/кг соответственно. Сроки эксперимента составили 3, 10, 15, 24 и 45 суток. Анализировали качественные изменения структурных компонентов щитовидной железы под микроскопом и динамику изменений ее морфометрических параметров. На 3-и сутки эксперимента в группе Б1 и Б2 выявлялись фолликулы неправильной формы, выстланные фолликулярными клетками кубической/низко кубической (преобладали в центре железы) или плоской (преобладали на периферии железы) формы. В группе Б1 коллоид в некоторых фолликулах организовался в центре и отсутствовал около тироцитов. Среди последних можно выделить эпителиальные клетки со светлой цитоплазмой без ядра или с темным (пикнотическим) ядром. В стенке фолликула визуализировались клетки со светлой цитоплазмой и уплощенным ядром. В группе Б2 коллоид имел неоднородную структуру, а также неравномерно распределен в полости фолликула. Последняя могла содержать единичные или расположенные группами скопления слущенных эпителиальных клеток, а также скопления эритроцитов. В группе Б1 к 24, 45 суткам в поле зрения наблюдалось постепенное уменьшение количества фолликулов с плоским эпителием под капсулой, а также количества клеток со светлой цитоплазмой, а в пристеночной области со стороны коллоида появлялись резорбционные вакуоли разного размера. В группе Б2 к 24 и 45 суткам наблюдалась аналогичная, но менее выраженная, тенденция изменений. Заключение. Степень выраженности и длительность морфологических изменений щитовидной железы в ходе эксперимента увеличивается с возрастанием дозы вводимой пищевой добавки.

Ключевые слова: щитовидная железа, фолликулярные клетки, бензоат натрия, гистология, морфометрия.

HISTOMORPHOMETRIC PARAMETERS OF RAT'S THYROID GLAND DURING THE PERIOD OF READAPTATION AFTER 60 DAYS OF EXPOSURE TO SODIUM BENZOATE

Morozov V.N.

FSAEI HI «Belgorod National Research University», Belgorod, e-mail: Info@bsu.edu.ru

The aim - to establish the features of the histological structure and changes in the histomorphometric parameters of the thyroid gland in rats during the readaptation period after a 60-day exposure to sodium benzoate. The experiment was carried out on 90 white male rats weighing 200-210 g: The first group - control. The second and third groups (Groups B1 and B2) included animals treated daily for 60 days intragastrically with sodium benzoate at a dose of 500 and 1000 mg/kg, respectively. The terms of the experiment were 3, 10, 15, 24 and 45 days. Qualitative changes in the structural components of the thyroid gland under a microscope and the dynamics of changes in its morphometric parameters were analyzed. In groups B1 and B2, irregularly shaped follicles lined with cuboidal/low-cuboidal (predominant in the center of the gland) or flattened (predominant on the periphery of the gland) cells on the 3rd day of the experiment, are detected. In group B1, the colloid in some follicles was organized in the center and was absent near the follicular cells. Among the latter, epithelial cells with a light cytoplasm without a nucleus or with a dark (pycnotic) nucleus can be distinguished. In the wall of the follicle, cells with a light cytoplasm and a flattened nucleus are visualized. In group B2, the colloid has a heterogeneous structure and is also unevenly distributed in the follicle cavity. The latter may contain single or grouped clusters of desquamated epithelial cells, as well as clusters of erythrocytes. In group B1, by the 24th and 45th days, a gradual decrease in the number of follicles with squamous epithelium under the capsule, as well as the number of cells with light cytoplasm, is observed in the field of view, and resorption vacuoles of various sizes appear in the peripheral areas of the colloid. In group B2, by the 24th and 45th days, a similar, but less pronounced, trend of changes is observed. Conclusion. The severity and duration of morphological changes in the thyroid gland during the experiment increases with raising dose of the administered food supplement.

Keywords: thyroid gland, follicular cells, sodium benzoate, histology, morphometry.

В пищевой промышленности, а также в фармацевтической отрасли, косметологии для увеличения сроков хранения и подавления активности микроорганизмов и грибов применяется пищевая добавка E211 – бензоат натрия. Его можно встретить в составе консервов, молочных и мясных продуктов, приправ, полуфабрикатов, а также в наружной оболочке лекарственных препаратов и средствах личной гигиены. Несмотря на широкое применение, остается открытым вопрос о безопасности бензоата натрия. Это связано с тем, что получены данные, свидетельствующие о развитии целого ряда неблагоприятных эффектов в организме после воздействия бензоата натрия: аллергические реакции, гепато- и нефротоксичность, гонадотоксичность, мутагенное и тератогенное действие [1]. Из положительных сторон применения бензоата натрия можно отметить его эффективность в составе комплексного лечения болезни Паркинсона, некоторых деменций, форм шизофрении, а также болезней, сопровождающихся гипераммониемией [2; 3]. В то же время остаются не освещенными вопросы, касающиеся влияния длительного воздействия бензоата натрия на структурную организацию эндокринных желез, регулирующих функции исполнительных систем и метаболизм, в частности на щитовидную железу.

Цель исследования. В период после завершения 60-суточного воздействия бензоата натрия (период реадaptации) в эксперименте установить особенности качественных и количественных изменений гистологического строения щитовидной железы.

Материал и методы исследования. Эксперимент проведен на 90 белых беспородных половозрелых крысах-самцах массой 200-210 г, которые были распределены на 3 группы по 6 особей в каждой. Первая группа служила контролем для двух последующих, где лабораторные животные получали в течение 60 суток внутрижелудочно физиологический раствор. Во второй и третьей группах (группы Б1 и Б2) вместо 0,9% изотонического раствора натрия хлорида животных подвергали воздействию бензоата натрия в дозировке 500 и 1000 мг/кг массы тела (производитель Eastman Chemical B.V., Нидерланды). Содержание и манипуляции над животными проводили в соответствии с правилами содержания экспериментальных животных, установленных Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза [4]. Эксперимент завершали на 3, 10, 15, 24 и 45-е сутки после окончания 60-суточного воздействия пищевой добавки методом декапитации под эфирным наркозом. Выделяли и изолировали щитовидную железу, подвергали ее обработке по стандартным этапам гистологической проводки. Срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Изучение срезов на полученных стеклопрепаратах и их фотографирование осуществляли при помощи комплекса, состоящего из персонального компьютера с

установленным программным обеспечением Nis-Elements BR 4.60.00, микроскопа Nikon Eclipse Ni с цифровой камерой Nikon DS-Fi3.

Для объективизации качественных изменений гистологического строения щитовидной железы проводили морфометрические замеры в центральном и периферических отделах щитовидной железы, учитывая разную морфологию фолликулов в них. Для измерений выбирали визуально целые фолликулы. В ручном режиме с использованием объектива 10x вычисляли внутренний диаметр фолликула, высоту фолликулярного эпителия и как отношение первого ко второму показателю – просвет-эпителиальный индекс. С использованием объектива 100x определяли площадь ядра и цитоплазмы фолликулярных клеток путем ручного обведения их контуров и далее рассчитывали ядерно-цитоплазматическое отношение. Для расчета окончательного значения каждого параметра учитывали данные, полученные не менее чем от 10 измеренных участков железы. Затем результаты подвергали анализу с использованием лицензионного программного обеспечения MS Excel и Statistica 5.1. Для определения метода сравнения контрольных и экспериментальных данных – параметрического или непараметрического, использовали критерий Колмогорова - Смирнова и тест Шапиро - Уилка. Выстраивали вариационные ряды, вычисляли среднее арифметическое значение показателей, стандартную ошибку, среднее квадратичное отклонение и величину процента отклонения показателя от контрольного. Для установления статистической значимости использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Различие считалось достоверным при вероятности ошибки меньше 5%.

Результаты исследования и обсуждение

Результаты исследования показали, что гистологическое строение щитовидной железы контрольных крыс не отличалось от такового, установленного другими авторами [5; 6]. У половозрелых крыс контрольной группы наблюдали положительную динамику изменений морфометрических параметров щитовидной железы в ходе периода реадaptации. Внутренний диаметр фолликулов в центральной части железы увеличивался с 3-х по 45-е сутки наблюдения с $61,95 \pm 0,73$ до $64,29 \pm 1,22$ мкм, высота фолликулярного эпителия – с $7,94 \pm 0,07$ до $8,32 \pm 0,09$ мкм, а просвет-эпителиальный индекс – с $7,89 \pm 0,08$ до $8,15 \pm 0,08$. Площадь ядер фолликулярных клеток возрастала с $26,45 \pm 0,43$ до $26,73 \pm 0,58$ мкм², площадь их цитоплазмы – с $33,81 \pm 0,29$ до $33,95 \pm 0,57$ мкм², а ядерно-цитоплазматическое отношение – с $0,803 \pm 0,003$ до $0,807 \pm 0,007$. В периферических отделах железы внутренний диаметр фолликулов в ходе наблюдения увеличивался с $86,23 \pm 0,80$ до $86,58 \pm 0,87$ мкм, высота фолликулярного эпителия – с $6,63 \pm 0,05$ до $6,79 \pm 0,05$ мкм, просвет-эпителиальный индекс – с $13,88 \pm 0,09$ до $14,27 \pm 0,19$, площадь ядер фолликулярных клеток – с $18,18 \pm 0,35$ до $18,41 \pm 0,45$ мкм², площадь цитоплазмы фолликулярных клеток – с $26,36 \pm 0,33$ до $26,75 \pm 0,41$ мкм² и наконец ядерно-

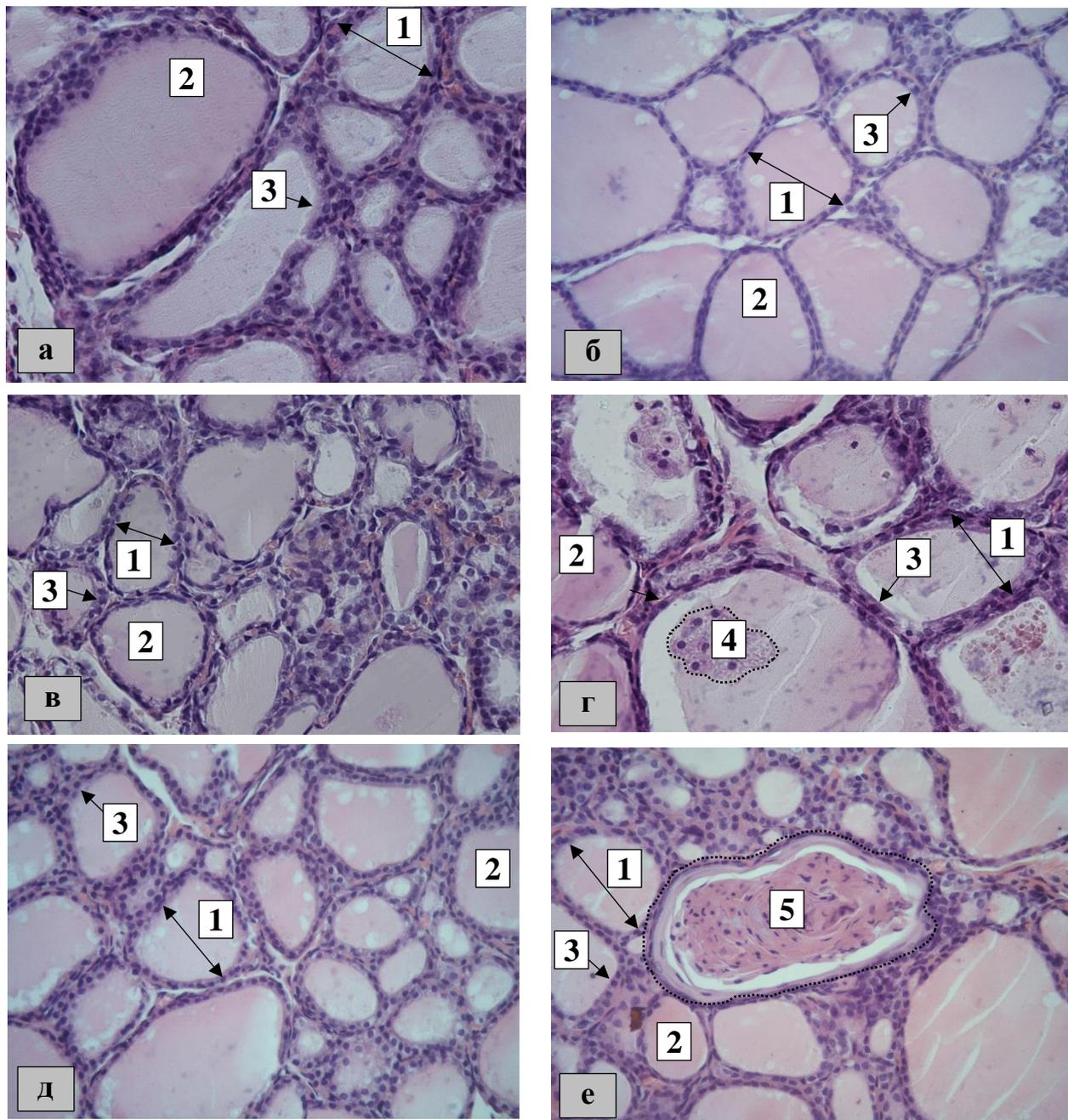
цитоплазматическое отношение – с $0,720 \pm 0,004$ до $0,725 \pm 0,004$.

На 3-и сутки эксперимента в группе Б1 выявляли фолликулы неправильной формы, выстланные фолликулярными клетками кубической (преобладают в центре железы) или плоской (преобладают на периферии железы) формы. Коллоид в некоторых фолликулах организовался в центре и отсутствовал (пространство в виде светлого ободка) около тироцитов. Среди последних можно выделить эпителиальные клетки со светлой цитоплазмой без ядра или с темным (пикнотическим) ядром. К 24 суткам в поле зрения наблюдали постепенное уменьшение количества фолликулов с плоским эпителием под капсулой, а также количества клеток со светлой цитоплазмой, а в пристеночной области со стороны коллоида появлялись резорбционные вакуоли разного размера. К 45 суткам фолликулы были выстланы кубическим эпителием, а в коллоиде располагались одиночные вакуоли.

На периферии органа в данный срок эксперимента встречались единичные фолликулы с плоскими клетками. В группе Б1 установлены следующие достоверные отличия значений изучаемых гистоморфометрических показателей щитовидной железы от аналогичных в контрольной группе с 3 по 24 сутки эксперимента (здесь и далее по тексту при уровне статистической значимости $p < 0,05$). В центральных отделах щитовидной железы высота фолликулярного эпителия была ниже с 3 по 15 сутки на 10,21%, 6,75%, 4,33%, площадь ядер фолликулярных клеток – с 3 по 10 сутки на 5,18%, 5,02%, а ядерно-цитоплазматическое отношение – с 3 по 24 сутки на 3,94%, 3,96%, 4,15%, 2,69%. При этом просвет-эпителиальный индекс с 3 по 15 сутки был больше на 3,85%, 3,89%, 3,53%. В периферических отделах щитовидной железы высота фолликулярного эпителия снижалась, по сравнению с данными контрольной группы, с 3 по 15 сутки на 4,60%, 3,80%, 3,35%, ядерно-цитоплазматическое отношение – на 4,17%, 4,23%, 4,40%, а просвет-эпителиальный индекс возрастал с 3 по 10 сутки на 2,34%, 2,68%.

К 3 суткам эксперимента в группе Б2 выявляли фолликулы неправильной формы с тироцитами низкой кубической (в центральной части железы) или плоской формы (в центральной и периферической части железы). Коллоид имел неоднородную структуру, а также неравномерно был распределен в полости фолликула. Последняя могла содержать единичные или расположенные группами скопления слущенных эпителиальных клеток, а также скопления эритроцитов. В стенке фолликула визуализировались клетки со светлой цитоплазмой и уплощенным ядром. К 24 и 45 суткам наблюдалась аналогичная, но менее выраженная, тенденция изменений с вышеописанной группой (на 24 сутки в поле зрения выявлен единичный фолликул, заполненный концентрическими плотными слоистыми скоплениями ткани и ограниченный эпителиоцитами плоской формы). При этом следует

отметить, что на периферии железы к 45 суткам эксперимента в поле зрения было больше фолликулов с плоскими тироцитами, чем в группе Б1 (рисунок).



Микроскопические особенности строения щитовидной железы (3-и сутки эксперимента: а – контрольная группа, в – экспериментальная группа после воздействия бензоата натрия первой дозы, д – экспериментальная группа после воздействия бензоата натрия второй дозы; 24-е сутки эксперимента: б – контрольная группа, г - экспериментальная группа после воздействия бензоата натрия первой дозы, е - экспериментальная группа после воздействия бензоата натрия второй дозы): 1 – фолликул, 2 – коллоид, 3 – тироцит кубической формы, 4 – сплюснутые эпителиальные клетки, 5 – единственный фолликул, заполненный концентрическими плотными

слоистыми скоплениями ткани и ограниченный эпителиоцитами плоской формы. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 400$

В группе Б2 в центральных отделах щитовидной железы высота фолликулярного эпителия была ниже аналогичного показателя контрольной группы с 3 по 24 сутки на 11,93%, 7,40%, 6,26%, 5,64%, площадь ядер фолликулярных клеток – с 3 по 15 сутки на 10,04%, 6,33%, 5,31%, ядерно-цитоплазматическое отношение – с 3 по 45 сутки на 5,39%, 5,21%, 4,98%, 2,94%, 2,69%, просвет-эпителиальный индекс – был выше с 3 по 24 сутки на 5,56%, 6,93%, 5,84%, 4,88%, а площадь цитоплазмы фолликулярных клеток – на 10 сутки на 3,33%. В периферических отделах щитовидной железы сохранялась аналогичная тенденция: внутренний диаметр фолликулов был больше на 10 сутки на 3,20%, высота фолликулярного эпителия уменьшалась с 3 по 45 сутки на 7,02%, 6,17%, 4,97%, 3,87%, 4,88%, площадь ядер фолликулярных клеток – с 3 по 10 сутки на 7,38%, 6,24%, ядерно-цитоплазматическое отношение – с 3 по 15 сутки на 5,56%, 5,32%, 5,09%. Просвет-эпителиальный индекс оставался выше аналогичного контрольного показателя с 3 по 15 сутки на 4,66%, 3,87%, 2,47% (таблица).

Гистоморфометрические параметры щитовидной железы крыс в период реадaptации после 60-суточного воздействия бензоата натрия ($M \pm m$)

Срок периода реадaptации	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
Контроль						
3	61,95 \pm 0,73	7,94 \pm 0,07	7,89 \pm 0,08	26,45 \pm 0,43	33,81 \pm 0,29	0,803 \pm 0,003
	86,23 \pm 0,80	6,63 \pm 0,05	13,88 \pm 0,09	18,18 \pm 0,35	26,36 \pm 0,33	0,720 \pm 0,004
10	62,27 \pm 0,93	8,00 \pm 0,07	7,89 \pm 0,09	26,45 \pm 0,48	33,80 \pm 0,29	0,800 \pm 0,004
	86,32 \pm 0,80	6,67 \pm 0,06	13,91 \pm 0,09	18,20 \pm 0,37	26,38 \pm 0,35	0,720 \pm 0,004
15	62,33 \pm 1,10	8,04 \pm 0,09	7,94 \pm 0,09	26,57 \pm 0,50	33,87 \pm 0,58	0,803 \pm 0,003
	86,80 \pm 0,60	6,71 \pm 0,06	14,02 \pm 0,12	18,26 \pm 0,33	26,40 \pm 0,32	0,720 \pm 0,004
24	62,64 \pm 1,12	8,09 \pm 0,09	7,99 \pm 0,09	26,59 \pm 0,70	33,75 \pm 0,62	0,805 \pm 0,004
	86,17 \pm 0,58	6,72 \pm 0,05	14,15 \pm 0,18	18,31 \pm 0,43	26,47 \pm 0,37	0,725 \pm 0,004
45	64,29 \pm 1,22	8,32 \pm 0,09	8,15 \pm 0,08	26,73 \pm 0,58	33,95 \pm 0,57	0,807 \pm 0,007
	86,58 \pm 0,87	6,79 \pm 0,05	14,27 \pm 0,19	18,41 \pm 0,45	26,75 \pm 0,41	0,725 \pm 0,004
Группа Б1						

3	63,42±0,73	7,13±0,11*	8,19±0,07*	25,08±0,35*	34,60±0,34	0,772±0,005*
	87,05±0,84	6,32±0,05*	14,21±0,09*	17,27±0,28	26,92±0,38	0,690±0,004*
10	63,20±0,83	7,46±0,08*	8,20±0,09*	25,13±0,38*	34,64±0,33	0,768±0,005*
	87,70±0,73	6,42±0,08*	14,29±0,12*	17,39±0,26	27,07±0,48	0,687±0,005*
15	62,94±1,08	7,69±0,08*	8,22±0,09*	25,46±0,44	34,69±0,54	0,770±0,006*
	87,69±0,99	6,49±0,07*	14,37±0,11	17,74±0,45	27,14±0,42	0,688±0,004*
24	63,03±1,06	7,88±0,09	8,20±0,10	25,99±0,65	34,71±0,53	0,783±0,005*
	87,63±0,66	6,55±0,07	14,44±0,19	17,85±0,50	27,12±0,27	0,717±0,009
45	64,31±1,09	8,24±0,09	8,24±0,09	26,11±0,50	34,78±0,48	0,802±0,006
	88,02±0,84	6,69±0,06	14,61±0,26	18,32±0,55	27,07±0,53	0,723±0,007
Группа Б2						
3	64,18±0,99	6,99±0,09*	8,33±0,08*	23,80±0,48*	34,82±0,41	0,760±0,009*
	88,85±0,75*	6,16±0,09*	14,53±0,10*	16,84±0,36*	27,37±0,44	0,680±0,004*
10	64,07±1,01	7,41±0,09*	8,44±0,08*	24,78±0,47*	34,92±0,40*	0,758±0,003*
	89,08±0,75*	6,26±0,05*	14,45±0,17*	17,06±0,25*	27,19±0,52	0,682±0,005*
15	64,65±1,05	7,54±0,10*	8,40±0,07*	25,16±0,33*	34,98±0,51	0,763±0,004*
	89,10±0,82*	6,38±0,06*	14,37±0,09*	17,19±0,41	27,24±0,54	0,683±0,005*
24	64,77±1,08	7,64±0,11*	8,38±0,10*	25,29±0,42	35,10±0,61	0,781±0,005*
	88,40±0,84*	6,46±0,05*	14,51±0,15	17,38±0,43	27,22±0,27	0,710±0,006
45	65,68±1,11	8,13±0,10	8,38±0,11	25,68±0,33	35,08±0,52	0,785±0,006*
	88,74±0,71	6,46±0,09*	14,74±0,22	18,01±0,39	27,31±0,51	0,713±0,005

Примечание: * означает достоверное отличие от контрольных значений.

Полученные данные можно объяснить исходя из установленных механизмов действия бензоата натрия. Во-первых, имеются сведения о способности бензоата натрия вызывать нарушение двухцепочечного спирального строения ДНК ядер и митохондрий гепатоцитов печени [7; 8] и, как следствие, трансляции белка [9]. Во-вторых, влияние воздействия бензоата натрия на фолликулярные клетки щитовидной железы опосредуется через торможение продукции лептина клетками белой жировой ткани. Последний, влияя на аркуатное ядро гипоталамуса, снижает секрецию тиреолиберина и, следовательно, тиреотропина [10]. Последнее обстоятельство приводит к уменьшению функциональной активности фолликулярных клеток, что может объяснить наличие фолликулов с плоским и низким кубическим эпителием в эксперименте. В-третьих, бензоат натрия способен усиливать перекисное окисление липидов и индуцировать апоптоз [11]. Наличие темных ядер, светлой вакуолизированной цитоплазмы, слущенного эпителия в полости фолликулов являются

морфологическими признаками апоптоза, который может активизироваться при снижении активности антиоксидантов [12]. Также известно, что окислительный стресс может индуцировать воспалительные процессы [11]. Вышеизложенное объясняет появление (в группе Б1) и последующее увеличение (в группе Б2) количества тироцитов с явлениями апоптоза в поле зрения гистопрепаратов, по сравнению с контролем, на 3, 10, 15 и 24-е сутки эксперимента. Также появление единичного фолликула, заполненного плотными слоистыми скоплениями клеток, на 24-е сутки эксперимента (в группе Б2) может быть конечным результатом локального воспалительного процесса.

Заключение

Введение бензоата натрия в течение 60 суток половозрелым крысам сопровождается как качественными, так и количественными изменениями строения центральных и периферических отделов щитовидной железы. Степень выраженности, а также длительность изменений в ходе периода реадaptации зависит от дозы вводимого пищевого консерванта. В группе после воздействия бензоата натрия в дозе 500 мг/кг массы тела восстановление гистологической картины до контрольного уровня наступает к 15 суткам после окончания введения препарата, при увеличении дозы до 1000 мг/кг изменения сохраняются вплоть до 45 суток наблюдения.

Список литературы

1. Shahmohammadi M., Javadi M., Nassiri-Asl M. An Overview on the Effects of Sodium Benzoate as a Preservative in Food Products. *Biotech Health Sci.* 2016. vol. 3. no 3. P. e35084. DOI: 10.17795/bhs-35084.
2. Seetharam J.C., Maiti R., Mishra A., Mishra B.R. Efficacy and safety of add-on sodium benzoate, a D-amino acid oxidase inhibitor, in treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Asian J. Psychiatr.* 2022. 68. P. 102947. DOI: 10.1016/j.ajp.2021.102947.
3. Lin C.H., Chen P.K., Wang S.H., Lane H.Y. Sodium benzoate for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD): A randomized, double-blind, placebo-controlled, 6-week trial. *J. Psychopharmacol.* 2019. vol. 33. no 8. P. 1030-1033. DOI: 10.1177/0269881119849815.
4. 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.
5. Газизова А.И. Сравнительная морфофункциональная характеристика щитовидной железы белой лабораторной крысы, кролика и собаки // *The scientific heritage.* 2021. № 60-1

(60). С. 8-10. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-60-1-8-10.

6. Клименкова И.В., Кирпанёва Е.А. Особенности гистоархитектоники щитовидной железы лабораторных крыс // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. 2019. № 22 (2). С. 202-208.

7. Saatcia C., Erdemb Y., Bayramova R., Akalina 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. P. 1179-1183. DOI: 10.1080/13102818.2016.1224979.

8. 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. P. 868-880. DOI: 10.1111/1541-4337.12284.

9. Abdul-Hamid M., Salah M. Lycopene reduces deltamethrin effects induced thyroid toxicity and DNA damage in albino rats. *The Journal of Basic and Applied Zoology*. 2013. vol. 66. P. 155-163. DOI: 10.1016/j.jobaz.2013.08.001.

10. Ramos C.F., Zamoner A. Thyroid hormone and leptin in the testis. *Frontiers in Endocrinology*. 2014. vol. 5. P. 198. DOI: 10.3389/fendo.2014.00198.

11. Walczak-Nowicka L.J., Herbet M. Sodium Benzoate - Harmfulness and Potential Use in Therapies for Disorders Related to the Nervous System: A Review. *Nutrients*. 2022. vol. 14. P. 1497. DOI: 10.3390/nu14071497.

12. Abdel Gawad F.A., El-Shaarawy E.A.A., Arsanyos S.F., Abd El-Galil T.I., Awes G.N. Can constant light exposure affect the thyroid gland in prepubertal male albino rats? Histological and ultrastructural study. *Folia Morphol*. 2019. vol. 78. no. 2. P. 297-306. DOI: 10.5603/FM.a2018.0073.