

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 591.147.6:612.086.3:613.29

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).531-541

ГРНТИ 34.33.33+34.05.17+76.33.35

Специальность ВАК 3.3.1

Научная статья

ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ МЕКСИДОЛА НА ФОНЕ 60-ДНЕВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ТАРТРАЗИНА НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ЭНДОКРИНОЦИТОВ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЁЗ КРЫС

Морозов В. Н.

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет
(Белгород, Россия)*

Аннотация *Методы.* В эксперименте 30 белых половозрелых крыс были распределены на 5 групп: 1-я группа – контрольная, 2-я и 3-я группы – крысы, подвергавшиеся ежедневному 60-суточному воздействию тартразина из расчета 750 и 1500 мг/кг. В 4-й и 5-й группах на фоне условий 2-й и 3-й групп вводился мексидол внутримышечно из расчёта 50 мг/кг. Электронно-микроскопическое исследование надпочечных желёз проводили по стандартному протоколу. *Результаты.* Во 2-й группе эпителиоциты клубочковой и пучковой зон имеют округлое или овальное ядро с неровными контурами. Ядро содержит скопления гетерохроматина под кариолеммой и в кариоплазме; в цитоплазме крупные митохондрии имеют кристы везикулярной формы. Цистерны агранулярной эндоплазматической сети слабо развиты. Липидные включения расположены группами или поодиночке. В 3-й группе в цитоплазме эндокриноцитов клубочковой зоны выявлялись митохондрии с частично разрушенными кристами, а в эпителиоцитах пучковой зоны – в центре или на периферии митохондрий определялись рыхло упакованные пластинчатые структуры, а также клетки с явлениями апоптоза. Эндокриноциты сетчатой зоны крыс 2-й группы имеют небольшой размер, овальное ядро со слабо извилистыми контурами и скоплениями гетерохроматина в кариоплазме. Митохондрии крупных и средних размеров со сферическими кристами в сечении, цистерны агранулярной эндоплазматической сети неравномерно расширены и заполняют промежутки между митохондриями. В 3-й группе практически у половины крупных митохондрий по периферии или в центре располагаются плотно упакованные пластинчатые структуры. *Вывод.* Выше установленные ультрамикроскопические особенности эндокриноцитов коркового вещества надпочечных желёз после 60-суточного воздействия тартразина свидетельствуют о снижении их секреторной активности, которая имеет зависимость от вводимой дозы добавки. Введение мексидола на этом фоне способствует восстановлению нарушенной ультрамикроскопической картины клеток до контрольных значений, более выраженное в 4-й группе.

Ключевые слова: надпочечная железа, корковое вещество, эндокриноциты, ультраструктура, тартразин, мексидол

Для цитирования: Морозов В. Н. Влияние введения мексидола на фоне 60-дневного воздействия тартразина на ультраструктуру эндокриноцитов коркового вещества надпочечных желёз крыс // Вестник НовГУ. 2023. 4(133). 531-541. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).531-541

Research Article

EFFECT OF MEXIDOL ADMINISTRATION AGAINST THE 60-DAY EXPOSURE THE TARTRAZINE ON THE ULTRASTRUCTURE OF ENDOCRINOCYTES OF THE ADRENAL CORTEX OF RATS

Morozov V. N.

Belgorod State National Research University (Belgorod, Russia)

Abstract *Methods.* In the experiment, 30 white mature rats were divided into 5 groups: Group 1 — control, Group 2 and Group 3 — rats exposed to tartrazine at the rate of 750 and 1500 mg/kg for 60 days. In the

Group 4 and Group 5, mexidol was injected intramuscularly at the rate of 50 mg/kg against the background of the conditions of the Group 2 and Group 3. Electron microscopic examination of the adrenal glands was performed according to the standard protocol. *Results.* In the Group 2, epithelial cells of the glomerular and fascicular zones have a round or oval nucleus with uneven contours. The nucleus contains accumulations of heterochromatin under the karyolemma and in the karyoplasm. Large mitochondria with vesicular cristae are observed in the cytoplasm. The cisterns of the smooth endoplasmic reticulum are poorly developed. Lipid inclusions are located in groups or singly. In the Group 3, mitochondria with partially destroyed cristae were detected in the cytoplasm of endocrinocytes of the zona glomerulosa, and in the epithelial cells of the zona fasciculata, loosely packed lamellar structures were detected in the center or periphery of mitochondria, as well as cells with apoptosis. Endocrinocytes of the zona reticularis have a small size, an oval nucleus with slightly tortuous contours and accumulations of heterochromatin in the karyoplasm in the rats of the Group 2. Mitochondria were large and medium in size with spherical cristae in cross section, the cisterns of the smooth endoplasmic reticulum are unevenly expanded and fill the gaps between mitochondria. In the Group 3, almost half of the large mitochondria have densely packed lamellar structures along the periphery or in the center. *Conclusion.* The above-established ultramicroscopic features of endocrinocytes of the adrenal cortex after 60 days of exposure to tartrazine indicate a decrease in their secretory activity, which depends on the dose of the supplement administered. The introduction of mexidol against this background helps to restore the disturbed ultramicroscopic picture of cells to control values, which is more pronounced in the Group 4.

Keywords: adrenal gland, cortex, endocrinocytes, ultrastructure, tartrazine, mexidol

For citation: Morozov V. N. Effect of mexidol administration against the 60-day exposure the tartrazine on the ultrastructure of endocrinocytes of the adrenal cortex of rats // Vestnik NovSU. 2023. 4(133). 531-541. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).531-541

Введение

Население мира в течение жизни подвергается влиянию огромного количества химических соединений, которые содержатся в воздухе, почве, воде, а также в продуктах питания, употребляемых человеком ежедневно. Для улучшения внешнего вида и привлекательности, спроса со стороны потребителей в фармацевтической и пищевой индустрии широкое применение находят пищевые красители. Так, часто для придания насыщенного жёлтого и оранжевого цвета сладостям, газированным напиткам, внешним оболочкам лекарственных препаратов применяется представитель группы азокрасителей – тартразин. Из положительных сторон его использования можно отметить невысокую стоимость и стабильность [1], однако остаются неоднозначными данные о безопасности тартразина. Это связано с тем, что установлена связь между приёмом данного пищевого красителя и развитием нарушения поведения у детей, астмы, высыпаний на коже, гено-и цитотоксичности [2].

Известно, что гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось является комплексом взаимосвязанных структур нервной и эндокринной систем, которая обеспечивает адаптацию организма к различным факторам окружающей среды, в том числе и химическим. При этом, в этой оси ключевую роль играет корковое вещество надпочечников [3].

Во время анализа литературы не удалось найти сведений о влиянии длительного воздействия пищевого красителя – тартразина на морфологию эндокриноцитов различных зон коркового вещества.

В связи с этим, была поставлена цель в эксперименте на половозрелых крысах определить характер влияния 60-дневного введения тартразина на ультрамикроскопическое строение эндокриноцитов коркового вещества надпочечных

желез. Также, одной из задач поставленной цели было установить эффективность введения на этом фоне мексидола для снижения влияния условий эксперимента. Выбор данного препарата был сделан в связи с тем, что мексидол оказывает выраженный антиоксидантный и мембранопротекторный эффекты [4], что предположительно будет эффективно на фоне длительного введения тартразина, который, как было установлено, индуцирует развитие оксидативного стресса клеток.

Методы исследования

Для решения задач по достижению цели исследования было использовано 30 белых половозрелых крыс мужского пола массой 200-210 г. (таблица 1).

Таблица 1. Распределение лабораторных животных на группы

Наименование группы	Вид воздействия
Группа контроля (6 крыс)	ежедневное введение с использованием желудочного зонда 1 мл физиологического раствора в течение 60 суток
Группа T1 (6 крыс)	ежедневное введение с использованием желудочного зонда 1 мл тартразина (компания Roha Dychem Pvt Ltd, India) в течение 60 суток (из расчета 750 мг/кг)
Группа T2 (6 крыс)	ежедневное введение с использованием желудочного зонда 1 мл тартразина в течение 60 суток (из расчета 1500 мг/кг)
Группа T1+M (6 крыс)	ежедневное введение с использованием желудочного зонда 1 мл тартразина в течение 60 суток (из расчета 1500 мг/кг) и внутримышечное введение 5%-раствора мексидола (из расчета 50 мг/кг)
Группа T2+M (6 крыс)	Условия эксперимента аналогичны группе T1+M, но доза вводимого тартразина увеличена до 1500 мг/кг

Производитель мексидола – ООО Медицинский центр «Эллара», по лицензионному соглашению и на заказ ООО «Научно-производственная компания «Фармасофт»», Москва, РФ.

Уход за животными в условиях вивария, проводимые процедуры в ходе эксперимента осуществлялись согласно правилам, присутствующих в Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза [5]. Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по биоэтике Государственного учреждения «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», протокол №2 от 25.03.2022 г. Выведение животных из исследования проводилось методом декапитации. После извлечения надпочечных желез из организма их измельчали, фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида, с последующей обработкой в 1% тетроксиде осмия по G. Palade. После дегидратации в этаноле возрастающей концентрации и абсолютном ацетоне материал заливали смесью эпоксидных смол (эпон-аралдит). Полимеризацию проводили в течение 36 часов при 60°C. Ультратонкие срезы изготавливали на ультрамикротоме УМТП-4 Сумского ПО «Электрон», контрастировали в растворе уранилацетата и цитрата свинца по E. Reynolds и изучали под электронным микроскопом EM-125 с дальнейшим фотографированием [6].

Результаты исследования

Клетки клубочковой, пучковой и сетчатой зон коркового вещества надпочечников контрольной группы животных коррелируют с описаны в литературе данными [7]. После воздействия тартразина в концентрации 750 мг/кг массы тела эпителиоциты клубочковой зоны небольшого размера (контуры клетки практически полностью визуализируются на электронограмме, по сравнению с контролем) имеют округлое, реже овальное ядро с неровными контурами, вокруг которого визуализируется щелевидное перинуклеарное пространство. Ядро содержит скопления гетерохроматина под кариолеммой и в кариоплазме. Цитоплазма клетки заполнена, в основном, крупными митохондриями с содержимым высокой или умеренной электронной плотности и кристами везикулярной формы. Цистерны агранулярной эндоплазматической сети (АЭПС) слабо развиты. Липидные включения расположены группами или поодиночке. Между корковыми эпителиоцитами с неровными контурами имеются щелевидные просветы, которые в ряде случаев прерывают межклеточные соединения. После использования красителя в концентрации 1500 мг/кг массы тела, по сравнению с предыдущей экспериментальной группой, можно выделить подобную динамику ультрамикроскопических изменений с рядом особенностей. Так, цитоплазма малого размера адренокортикоцитов заполнена, преимущественно, крупными митохондриями в ряде случаев с частично разрушенными кристами. Липидные включения расположены группами. Корковые эндокриноциты имеют ровные контуры и щелевидные просветы между собой, которые в ряде случаев прерывают межклеточные соединения. Выявляются клетки с явлениями апоптоза.

После использования тартразина в первой дозе эндокриноциты пучковой зоны имеют небольшой размер (большая часть клетки в поле зрения на электронных фотографиях, по сравнению с контролем), овальное ядро со слабо извилистыми контурами, между наружной и внутренней мембраной которого, четко визуализируется щелевидное пространство. Под ядерной мембраной и в кариоплазме видны скопления гетерохроматина. Адренокортикоциты в данной зоне имеют крупные и средние митохондрии с содержимым умеренной электронной плотности и кристами округлой формы, а цистерны агранулярной эндоплазматической сети слабо выражены. Липидные включения расположены группами или поодиночке. Выявляются небольшие участки с межклеточными соединениями между эпителиоцитами пучковой зоны. Аналогичная динамика изменений с вышеописанной выявляется в клетках пучковой зоны на фоне применения красителя удвоенной дозы. При этом следует добавить, что в цитоплазме небольших адренокортикоцитов имеются крупные и средние митохондрии с содержимым умеренной электронной плотности и кристами везикулярной формы, в центре или на периферии которых располагаются рыхло упакованные пластинчатые структуры. Липидные включения расположены чаще

группами. Выявляются небольшой протяженностью участки с межклеточными соединениями между эпителиоцитами пучковой зоны. Нередко встречаются клетки на ранней и поздней стадиях апоптоза (рисунок 1).

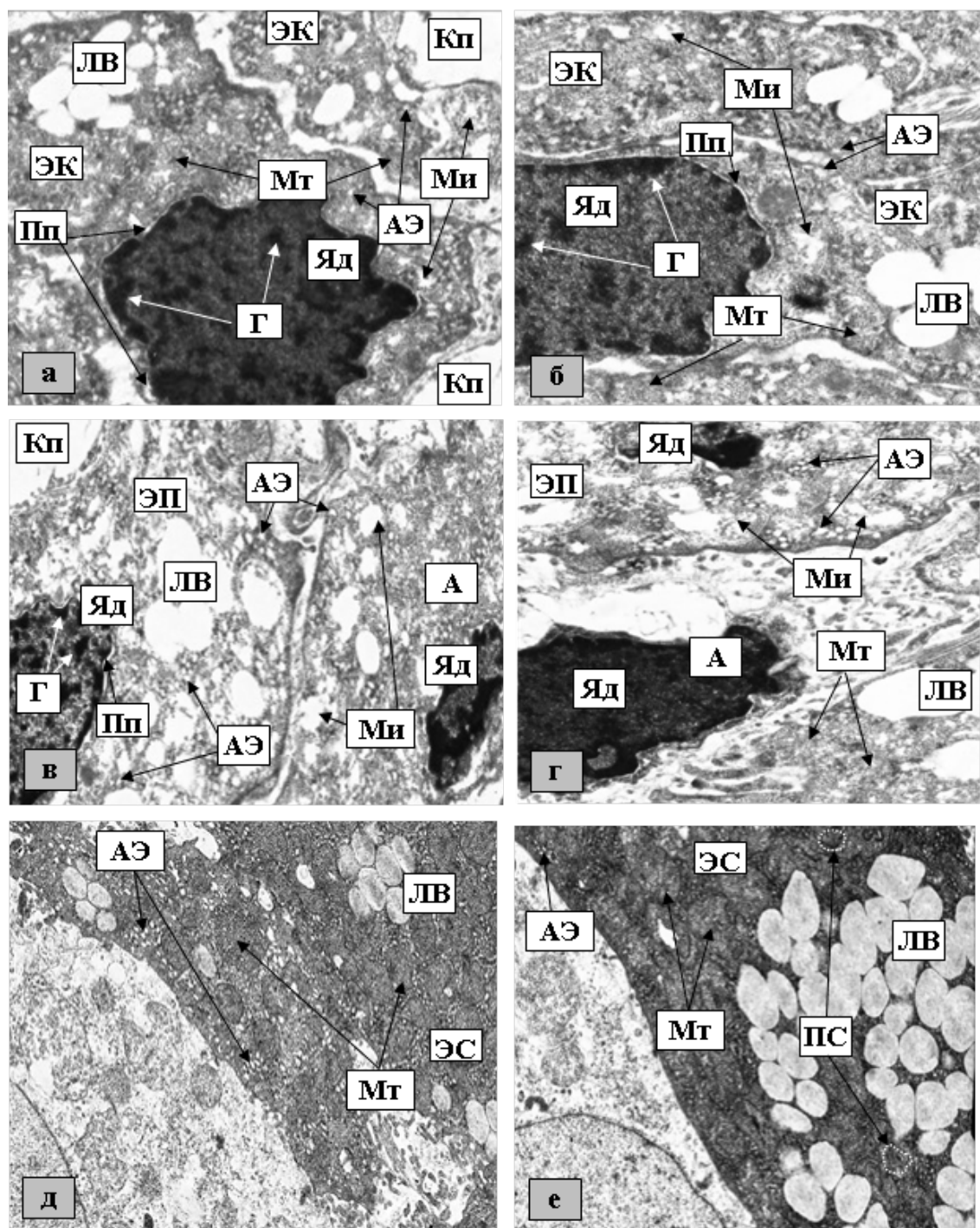


Рисунок 1. Ультраструктура эндокриноцитов коркового вещества надпочечников крыс в эксперименте (участки клубочковой (а), пучковой (в) и сетчатой (д) зон после воздействия красителя первой концентрации; участки клубочковой (б), пучковой (г) и сетчатой (е) зон после воздействия красителя второй концентрации): ЭК – эндокриноцит клубочковой зоны, ЭП – эндокриноцит пучковой зоны, ЭС – эндокриноцит сетчатой зоны, Яд – ядро, Г – гетерохроматин, Пп – перинуклеарное пространство, Мт – митохондрии, Ми – митохондрии с частично разрушенными кристами, ЛВ – липидные включения, АЭ – агранулярная эндоплазматическая сеть, ПС – плотно упакованные пластинчатые структуры, Кп – капилляр, А – клетка с явлением апоптоза. Увеличение $\times 8000$

После использования красителя в удвоенной концентрации в данной зоне проявляется аналогичная тенденция изменений с вышеописанной, но следует выделить следующие особенности: количество интердигитаций визуально становится меньше между некрупными эпителиоцитами сетчатой зоны. У практически половины крупных митохондрий с содержимым умеренной электронной плотности и сферическими кристами по периферии, в центре или эксцентрично располагаются плотно concentрически упакованные пластинчатые структуры (рисунок 2), а цистерны агранулярной эндоплазматической сети неравномерно расширены и заполняют небольшие пространства между митохондриями. Липидные включения расположены большими или малыми группами.

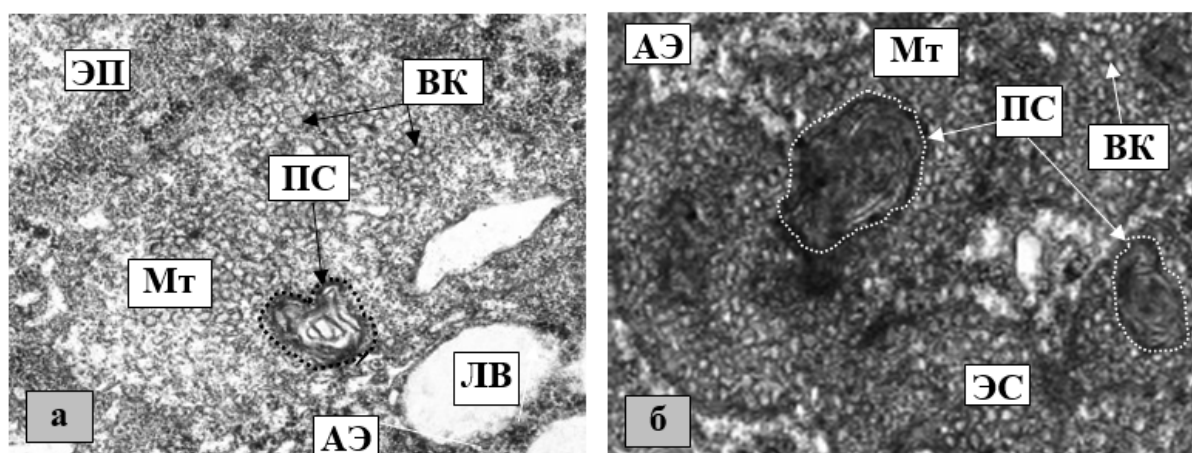


Рисунок 2. Ультраструктура эндокриноцитов коркового вещества надпочечников крыс в эксперименте (участки пучковой (а) и сетчатой (б) зон после воздействия красителя второй концентрации): ЭП – эндокриноцит пучковой зоны, ЭС – эндокриноцит сетчатой зоны, Мт – митохондрии, ЛВ – липидные включения, АЭ – агранулярная эндоплазматическая сеть, ВК – везикулярные кристы, ПС – пластинчатые структуры (предположительно пластинчатые кристы). Увеличение $\times 40000$.

Использование мексидола на фоне употребления красителя в эндокриноцитах клубочковой, пучковой и сетчатой зонах проявляется в виде морфологических изменений, имеющих общую тенденцию, которые более выражены при первой концентрации тартразина. Так, при инъекции препарата, применяемого с целью коррекции, вызванных тартразином первой концентрации изменений в адренокортикоцитах всех зон наблюдается преобладание активного хроматина в ядре, наличие одного или двух ядрышек в кариоплазме, уменьшение размеров митохондрий, единичные липидные включения, плотное взаимоотношение между эпителиоцитами, участки с умеренно развитой АЭПС. При этом после аналогичных инъекций препарата на фоне удвоенной дозы красителя в эндокриноцитах клубочковой, пучковой и сетчатой зон выявляются немногочисленные скопления гетерохроматина в ядре, митохондрии разного размера (в пучковой зоне некоторые из них содержат разрушенные кристы), липидные включения одиночные (клубочковая и сетчатая зоны) или группами (только в пучковой зоне), между некоторыми клетками сохраняются небольшой протяженностью щелевидные промежутки, очень редко встречаются клетки с явлениями апоптоза, слабо визуализируется АЭПС (рисунок 3).

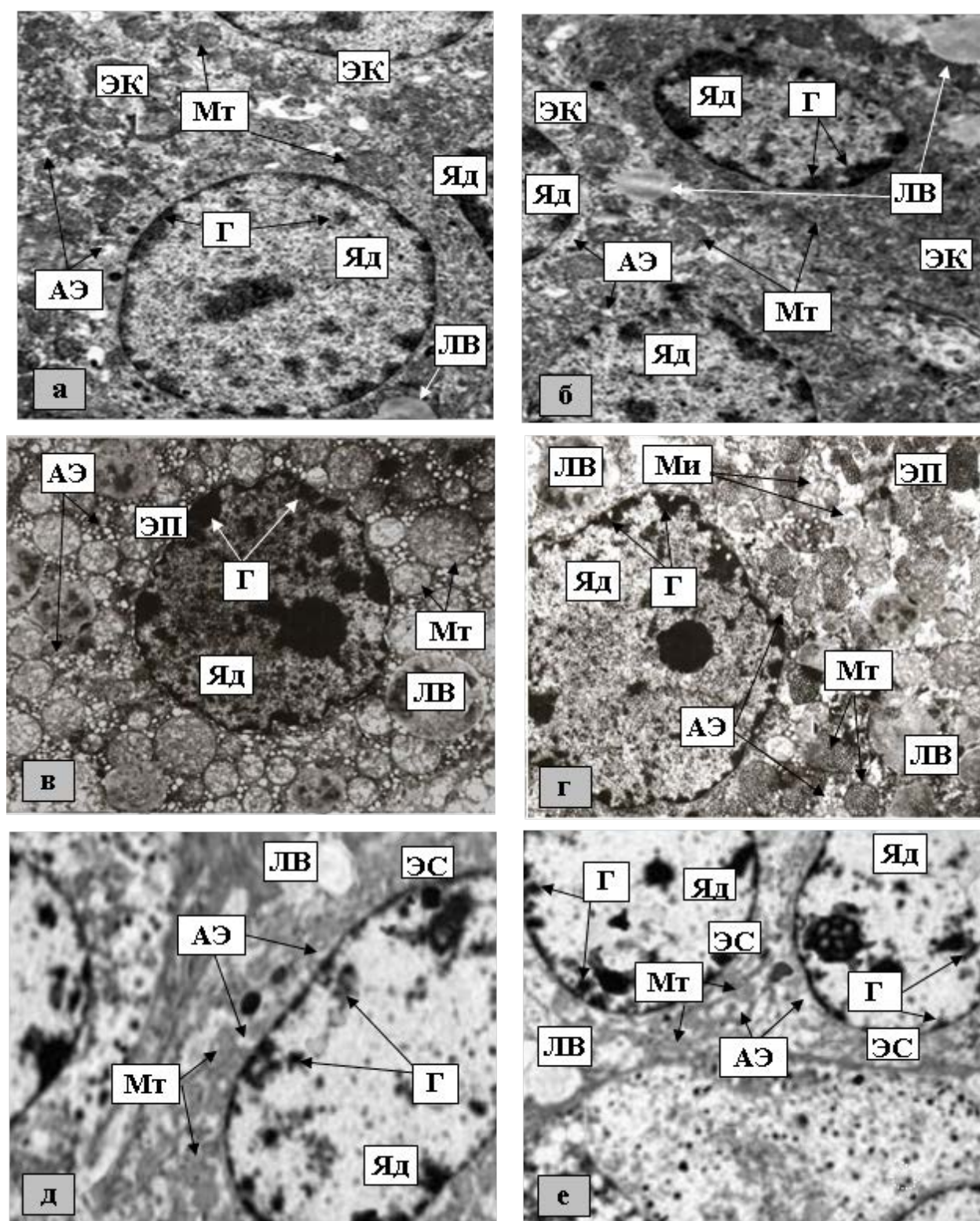


Рисунок 3. Ультраструктура эндокриноцитов коркового вещества надпочечников крыс в эксперименте (участки клубочковой (а), пучковой (в) и сетчатой (д) зон после введения мексидола на фоне воздействия красителя первой концентрации; участки клубочковой (б), пучковой (г) и сетчатой (е) зон после введения мексидола на фоне воздействия красителя второй концентрации): ЭК – эндокриноцит клубочковой зоны, ЭП – эндокриноцит пучковой зоны, ЭС – эндокриноцит сетчатой зоны, Яд – ядро, Г – гетерохроматин, Мт – митохондрии, Ми – митохондрии с частично разрушенными кристами, ЛВ – липидные включения, АЭ – агранулярная эндоплазматическая сеть. Увеличение $\times 8000$

После использования красителя в первой дозе эндокриноциты сетчатой зоны имеют небольшой размер и взаимодействуют друг с другом через немногочисленные интердигитации, овальное ядро со слабо извилистыми контурами и скоплениями гетерохроматина в кариоплазме. Адренокортикоциты в данной зоне имеют митохондрии крупных и средних размеров с содержимым умеренной электронной плотности и сферическими кристами в сечении (в небольшом количестве в центре митохондрий встречаются ассоциации пластинчатых структур), а цистерны агранулярной эндоплазматической сети неравномерно расширены и заполняют промежутки между митохондриями. Липидные включения расположены небольшими группами или поодиночке.

Материалы работы G.E. El-Desoky et al. (2020) свидетельствуют о том, что тартразин снижает активность антиоксидантной защиты, повышая концентрацию продуктов окислительного стресса [8]. Последние, согласно данным L. Khayyat et al. (2017) могут нарушать структуру ДНК, что воздействуя на синтез белка, может снижать транспорт триглицеридов и приводить к накоплению липидных включений (объясняет появление неактивного хроматина в ядре адренокортикоцитов, частично разрушенные кристы в митохондриях и множественные липидные включения в цитоплазме в вышеописанном эксперименте). Также коллектив авторов отмечает, что краситель ингибирует митохондриальное дыхание в эпителиальных клетках [9]. Согласно результатам исследования N. Afzal et al. (2021) уменьшение синтеза АТФ происходит в связи со снижением потока АТФ-синтетазы, одной из основных причин которого может быть увеличение складчатости внутренней митохондриальной мембраны [10] (вероятно является причиной появления митохондрий с пластинчатыми структурами – пластинчатыми кристами в клетках пучковой и сетчатой зон в эксперименте). В свою очередь A. S. Midzak (2011) утверждает, что количество АТФ прямо пропорционально влияет на активность стероидогенеза [11]. Согласно исследованиям Н. В. Ягловой и соавторов (2020) морфологическими маркерами активности стероидогенеза являются митохондрии и АЭПС. Так при активизации данного процесса в эндокриноцитах коркового вещества надпочечников увеличивается количество и уменьшается диаметр митохондрий, АЭПС хорошо развита и наоборот при снижении стероидогенеза количество митохондрий уменьшается, а их диаметр увеличивается, АЭПС при этом слабо визуализируется [7] (объясняет причину наличия больших митохондрий и слабо развитой АЭПС в клетках коркового вещества в результатах исследования). Следует отметить также, что согласно материалам G. E. El-Desoky et al. (2020) тартразин увеличивает уровень экспрессии генов, связанных с апоптозом (p53, каспазы–3, каспазы–9) [8] (объясняет наличие клеток с явлениями апоптоза на электроннограммах в пучковой зоне коркового вещества надпочечников экспериментальных крыс). Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что совокупность всех морфологических

изменений, выявленных под воздействием красителя является причиной снижения функциональной активности эпителиоцитов коркового вещества надпочечников.

После использования препарата «Мексидол» выявляются структурные изменения адренокортикоцитов, связанные с практически полным или парциальной нивелированием изменений, вызванных красителем разной дозы. По данным А. В. Шулькина (2016), согласно механизму действия, препарат «Мексидол» уменьшает концентрацию продуктов окислительного стресса, повышая активность антиоксидантной защиты, а также препарат способен конъюгировать активные формы кислорода, проникая в матрикс митохондрий [12]. Возможно данный эффект позволяет уменьшить токсическое влияние на генетический материал эндокриноцитов коркового вещества надпочечников красителя, что позволяет нормализовать транскрипцию и трансляцию белка, а также митохондриальное дыхание. Это в свою очередь восстанавливает транспорт триглицеридов и синтез АТФ (снижает в поле зрения количество митохондрий с концентрически упакованными пластинчатыми структурами), уменьшает гибель клеток путем апоптоза, что приводит к восстановлению функциональной активности эндокриноцитов коркового вещества надпочечников.

Выводы

1. Введение тартразина разной дозировки показывает общую тенденцию изменений эндокриноцитов в разных слоях коры надпочечников, по сравнению с контролем, причем данные отличия более выражены при большей концентрации тартразина и свидетельствуют о гипофункции адренокортикоцитов.

2. Препарат «Мексидол» способен практически полностью или парциально корректировать структурные изменения эндокринных клеток коркового вещества надпочечников, выявленных в ходе эксперимента у половозрелых крыс на фоне красителя в дозе 750 и 1500 мг на килограмм массы тела соответственно.

Список литературы

1. Rovina K. A., Siddiquee S., Shaarani S. M. Review of Extraction and Analytical Methods for the Determination of Tartrazine (E 102) in Foodstuffs // *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. 2017. 47(4). 309-324. DOI: 10.1080/10408347.2017.1287558
2. Kaya S. I., Cetinkaya A., Ozkan S. A. Latest advances on the nanomaterials-based electrochemical analysis of azo toxic dyes Sunset Yellow and Tartrazine in food samples // *Food and Chemical Toxicology*. 2021. 156. 112524. DOI: 10.1016/j.fct.2021.112524
3. Vinson G. P., Brennan C. H. Addiction and the adrenal cortex // *Endocrine Connections*. 2013. 2(3). R1-R14. DOI: 10.1530/EC-13-0028
4. Шамрей В. К., Курасов Е. С., Нечипоренко В. В., Колчев А. И., Цыган Н. В. Возможности применения Мексидола в комплексной терапии психических расстройств // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2020. 120(5). 160-164. DOI: 10.17116/jnevro2020120051160
5. 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. 2010. URL: <https://leap.unep.org/countries/eu/national-legislation/directive-201063eu-european-parliament-and-council-protection/> (Дата обращения: 15.05.2023).

6. Reynolds E. S. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy // *The journal of cell biology*. 1963. 17. 208-212. DOI: 10.1083/jcb.17.1.208

7. Яглова Н. В., Обернихин С. С., Яглов В. В., Тимохина Е. П., Назимова С. В., Цомартова Д. А. Возрастные изменения структуры митохондрий – регулятор активности стероидогенеза в кортикостероцитах надпочечников крыс // *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2020. 9(1). 64-70. DOI: 10.31088/CEM2020.9.1.64-70

8. El-Desoky G. E-B., Wabaidur S. M., Alothman Z. A., Habila M. A. Regulatory Role of Nano-Curcumin against Tartrazine-Induced Oxidative Stress, Apoptosis-Related Genes Expression, and Genotoxicity in Rats // *Molecules*. 2020. 25(24). 5801. DOI: 10.3390/molecules25245801

9. Khayyat L., Essawy A., Sorour J., Soffar A. Tartrazine induces structural and functional aberrations and genotoxic effects in vivo // *PeerJ*. 2017. 5. e3041. DOI: 10.7717/peerj.3041

10. Afzal N., Lederer W. J., Jafri M. S., Mannella C. A. Effect of crista morphology on mitochondrial ATP output: A computational study // *Current research in Physiology*. 2021. 4. 163-176. DOI: 10.1016/j.crphys.2021.03.005

11. Midzak A. S., Chen H., Aon M. A., Papadopoulos V., Zirkin B. R. ATP Synthesis, Mitochondrial Function, and Steroid Biosynthesis in Rodent Primary and Tumor Leydig Cells // *Biology of reproduction*. 2011. 84(5). 976–985. DOI: 10.1095/biolreprod.110.087460

12. Щулькин А. В. Мексидол: современные аспекты фармакокинетики и фармакодинамики // *Фарматека*. 2016. S4. 65-71.

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 // *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. 2017. 47(4). 309-324. DOI: 10.1080/10408347.2017.1287558

2. Kaya S. I., Cetinkaya A., Ozkan S. A. Latest advances on the nanomaterials-based electrochemical analysis of azo toxic dyes Sunset Yellow and Tartrazine in food samples // *Food and Chemical Toxicology*. 2021. 156. 112524. DOI: 10.1016/j.fct.2021.112524

3. Vinson G. P., Brennan C. H. Addiction and the adrenal cortex // *Endocrine Connections*. 2013. 2(3). R1-R14. DOI: 10.1530/EC-13-0028

4. Shamray V. K., Kurasov E. S., Nechiporenko V. V., Kolchev A. I., Tsygan N. V. Vozmozhnosti primeneniya Meksidola v kompleksnoy terapii psikhicheskikh rasstroystv [Possibilities of using Mexidol in the complex therapy of mental disorders] // *Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020. 120(5). 160–164. DOI: 10.17116/jnevro2020120051160

5. 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. 2010. URL: <https://leap.unep.org/countries/eu/national-legislation/directive-201063eu-european-parliament-and-council-protection/> (Accessed: 15.05.2023).

6. Reynolds E. S. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy // *The journal of cell biology*. 1963. 17. 208-212. DOI: 10.1083/jcb.17.1.208

7. Yaglova N. V., Obernikhin S. S., Yaglov V. V., Timokhina E. P., Nazimova S. V., Tsomartova D. A. Age-related changes in the structure of mitochondria - a regulator of steroidogenesis activity in the adrenal corticosterocytes of rats // *Clinical and experimental morphology*. 2020. 9(1). 64-70. DOI: 10.31088/CEM2020.9.1.64-70
8. El-Desoky G. E-B., Wabaidur S. M., Alothman Z. A., Habila M. A. Regulatory Role of Nano-Curcumin against Tartrazine-Induced Oxidative Stress, Apoptosis-Related Genes Expression, and Genotoxicity in Rats // *Molecules*. 2020. 25(24). 5801. DOI: 10.3390/molecules25245801
9. Khayyat L., Essawy A., Sorour J., Soffar A. Tartrazine induces structural and functional aberrations and genotoxic effects in vivo // *PeerJ*. 2017. 5. e3041. DOI: 10.7717/peerj.3041
10. Afzal N., Lederer W. J., Jafri M. S., Mannella C. A. Effect of crista morphology on mitochondrial ATP output: A computational study // *Current research in Physiology*. 2021. 4. 163-176. DOI: 10.1016/j.crphys.2021.03.005
11. Midzak A. S., Chen H., Aon M. A., Papadopoulos V., Zirkin B. R. ATP Synthesis, Mitochondrial Function, and Steroid Biosynthesis in Rodent Primary and Tumor Leydig Cells // *Biology of reproduction*. 2011. 84(5). 976–985. DOI: 10.1095/biolreprod.110.087460
12. Shchulkin A. V. Meksidol: sovremennyye aspekty farmakokinetiki i farmakodinamiki [Mexidol: Modern aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics] // *Farmateka*. 2016. S4. 65-71.

Информация об авторах

Морозов Виталий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент, Белгородский государственный национальный исследовательский университет (Белгород, Россия), ORCID: 0000-0002-1169-4285, morozov_v@bsu.edu.ru