

## СТРУКТУРА МЫШЦЕЛКОВОГО ХРЯЩА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ 60-СУТОЧНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ И ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

**И. Г. Степаненко** — ГУ ЛНР «Луганский ГМУ им. Святого Луки», ассистент кафедры стоматологии ФПО; **В. И. Лузин** — ГУ ЛНР «Луганский ГМУ им. Святого Луки», заведующий кафедрой анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, профессор, доктор медицинских наук.

### STRUCTURE OF CONDYLAR CARTILAGE IN WHITE RATS AFTER 60-DAY SODIUM BENZOATE INTAKE AND EXPOSURE TO IONIZING RADIATION

**I. G. Stepanenko** — St. Luke Lugansk State Medical University, Assistant of Department of Dentistry of Post-diploma Education; **V. I. Luzin** — St. Luke Lugansk State Medical University, Head of Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Professor, DSc.

Дата поступления — 27.03.2019 г.

Дата принятия в печать — 13.06.2019 г.

**Степаненко И. Г., Лузин В. И.** Структура мышцелкового хряща нижней челюсти у белых крыс после 60-суточного применения бензоата натрия и воздействия ионизирующего излучения. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (2): 358–362.

**Цель:** изучить строение мышцелкового хряща нижней челюсти у крыс после 60-суточного введения бензоата натрия и воздействия ионизирующего излучения, как по отдельности, так и в комбинации, а также обосновать возможность профилактики и коррекции выявленных при этом изменений облепиховым маслом. **Материал и методы.** Исследование проведено на 240 белых крысах, разделенных на 8 групп. В течение 60 суток животные получали внутривентрикулярно бензоат натрия в дозе 1500 мг/кг/сутки, ионизирующее облучение (4 сеанса суммарной дозой 4 Гр), а также облепиховое масло в дозе 300 мг/кг/сутки. При морфометрии мышцелкового хряща оценивали их зональное строение, а также соотношение объемных компонентов. **Результаты.** Введение бензоата натрия сопровождалось сужением зон пролиферации и субхондрального остеогенеза, а также уменьшением количества первичной спонгиозы и остеобластов; в период реадaptации структура мышцелкового хряща постепенно восстанавливалась. Ионизирующее облучение приводило к аналогичным изменениям, но восстановление протекало медленнее. Сочетание бензоата натрия и ионизирующего излучения приводило к более грубым нарушениям, а восстановление практически не наблюдалось. При применении облепихового масла восстановление структуры мышцелкового хряща происходило быстрее. **Заключение.** Сочетанное воздействие бензоата натрия и ионизирующего излучения приводит к грубым нарушениям строения мышцелкового хряща нижней челюсти. Введение облепихового масла сопровождается сглаживанием выявленных изменений.

**Ключевые слова:** нижняя челюсть, мышцелковый хрящ, бензоат натрия, ионизирующее излучение, облепиховое масло.

**Stepanenko IG, Luzin VI.** Structure of condylar cartilage in white rats after 60-day sodium benzoate intake and exposure to ionizing radiation. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2019; 15 (2): 358–362.

**Aim** of the study is to investigate the structure of condylar cartilage of mandible in rats after 60-day of sodium benzoate intake and ionizing radiation exposure both separately and simultaneously and find possibility of correction of the alterations found with sea-buckthorn oil. **Material and Methods.** The study involved 240 white rats distributed into 8 groups. Animals received intragastric sodium benzoate in dosage of 1500 mg/kg of body weight and were exposed to ionizing radiation (total 4 Gr. in 4 sessions). Sea-buckthorn oil was used as the correction drug (300 mg/kg of body weight). Morphometry of the condylar cartilage included zones morphometry and relations of volume components. **Results.** Application of sodium benzoate resulted in the narrowing of proliferation and subchondral osteogenic zones and the decrease of amount of primary spongiosa and osteoblasts; in readaptation period the structure of the cartilage was gradually restored. Ionizing radiation led to similar alterations while restoration period was longer. Action of both sodium benzoate and ionizing radiation resulted in severe alteration with no restoration observed. Application of sea-buckthorn oil resulted in faster restoration of cartilage structure. **Conclusion.** Combined action of sodium benzoate and ionizing radiation resulted in severe alterations of the mandibular condylar cartilage structure. Application of sea-buckthorn oil reduces negative effects of the experimental conditions on morphological functional features of the mandibular condylar cartilage.

**Key words:** mandible, condylar cartilage, sodium benzoate, ionizing radiation, sea-buckthorn oil.

**Введение.** В различных отраслях производства, в быту, а также в научных исследованиях широко используются многочисленные агенты как физическое, так и химического происхождения, которые оказывают влияние на состояние здоровья населения. Количество этих факторов постоянно увеличивается, поэтому возрастает и вероятность их одновременного воздействия на биологические объекты, то есть комбинирования, при котором биологическое действие агентов может потенцироваться [1].

Если 20 лет назад основным источником ионизирующего излучения (ИИ) являлся естественный радиационный фон, то сейчас ведущим является облучение населения за счет антропогенных ис-

точников: при ядерных испытаниях, производстве электроэнергии в ядерном топливном цикле, профессиональном облучении, а также медицинском облучении населения при различных диагностических и терапевтических процедурах [2]. Только в ядерной медицине прирост количества диагностических процедур с 1991 г. составлял 0,2 млн каждый год (около 1% в год) [3].

С другой стороны, практически все население подвергается воздействию различных пищевых добавок, которые используются при производстве большинства пищевых продуктов для улучшения вкуса, аромата, внешнего вида продукта, а также для увеличения сроков хранения. Одной из наиболее распространенных пищевых добавок является Е211 — бензоат натрия (БН), который обладает консервирующими свойствами за счет подавления активности некоторых ферментов микроорганизмов,

**Ответственный автор** — Лузин Владислав Игоревич  
Тел.: +3 (8050) 6827995  
E-mail: vladislav\_luzin@mail.ru

отвечающих за расщепление жиров и углеводов, а также дрожжевых культур и плесневых грибов. 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 [4]. По другим данным, использование БН может приводить к задержке внутриутробного развития плода и плаценты, сенсибилизации организма и развитию аллергических реакций, а также изменению биохимических показателей и форменных элементов крови [5]. Однако Международная программа по химической безопасности не выявила негативных влияний БН на здоровье человека [6].

В доступной литературе имеются разрозненные сведения о неблагоприятном воздействии на морфогенез зубочелюстной системы как ИИ, так и длительного употребления БН. Исследование же морфогенеза нижних челюстей (НЧ) при комбинированном воздействии данных агентов не проводилось. Не исследованы и способы коррекции выявленных в этих условиях изменений.

В качестве объекта исследования нами избран мышечковый хрящ (МХ) НЧ, который у лабораторных крыс обеспечивает процессы продольного роста ветви НЧ, участвует в формировании височно-нижнечелюстного сустава, а также обладает высокой костеобразовательной активностью, вследствие чего активно реагирует на воздействие самых различных экзогенных факторов [7].

**Цель:** изучить строение мышечкового хряща нижней челюсти у крыс после 60-суточного введения бензоата натрия и воздействия ионизирующего излучения, как по отдельности, так и в комбинации, а также обосновать возможность профилактики и коррекции выявленных при этом изменений облепиховым маслом.

**Материал и методы.** Экспериментальное исследование проведено на 240 белых лабораторных крысах-самцах с массой тела 180–200 г, распределенных на 8 групп. В частности, 1-ю группу составили контрольные животные. Во 2-ю группу вошли животные, получавшие интрагастрально через зонд БН в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60 суток. В 3-й группе животные облучались в течение 60 суток ИИ в 4 сеанса (4 Гр суммарно). В 4-й группе крысы в течение 60 суток подвергались комбинированному воздействию БН и ИИ. Животные 5-й группы внутрижелудочно получали облепиховое масло (ОМ) в дозе 300 мг/кг/сутки; в 6-й группе — БН и ОМ; в 7-й группе — ИИ и ОМ. В 8-й группе животные на фоне сочетания приема БН и облучения ИИ получали ОМ.

Содержание лабораторных животных и все манипуляции над ними проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г. и ее пересмотром 1983 г., а также с требованиями приказа Министерства здравоохранения РФ от 23 августа 2010 г. №708-н «Об утверждении Правил лабораторной практики». Расчет дозы используемых препаратов проводили на основе рекомендаций Ю. Р. и Р. С. Рыболовлевых [8].

На 1, 7, 15, 30 и 60-е сутки после окончания воздействия животных декапитировали под эфирным наркозом и скелетировали НЧ. Выделенные мышечковые отростки фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина, декальцинировали в 5%-м растворе муравьиной кислоты, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Готовили гистологические срезы толщиной 4–6

мкм, которые окрашивали гематоксилином-эозином. Полученные гистологические препараты исследовали на цифровом морфометрическом комплексе на базе микроскопа Olympus BX 41 при объективе 40 $\times$  и анализировали их с помощью компьютерной программы для морфометрических исследований Morpholog, модифицированной для изучения реактивных отделов нижних челюстей [9]. На полученных срезах исследовали гистологическое строение МХ НЧ: его общую ширину, а также ширину зон пролиферации, гипертрафического хряща, эрозивной и зоны субхондрального остеогенеза (ЗСО). В зоне субхондрального остеогенеза также определяли объемное содержание первичной спонгиозы и удельное количество клеток [7]. Полученные цифровые значения обрабатывали методами вариационной статистики с использованием лицензионного программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, США), BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1. Распределение соответствовало нормальному, рассчитывали минимальное и максимальное значения, среднюю арифметическую и ее отклонение. Использовали t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони; статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Все полученные цифровые данные в обязательном порядке сравнивались с показателями соответствующей одновозрастной контрольной группы; все приведенные в статье цифровые отличия являются статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

Внутрижелудочное введение подопытным животным БН в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождалось угнетением костеобразовательной функции МХ НЧ. На 1-е сутки после окончания введения БН общая ширина МХ была меньше значений 1-й группы на 5,8%, что происходило за счет сужения в первую очередь зоны пролиферации (на 7,0%) и ЗСО (на 7,9%). Кроме того, в ЗСО содержание первичной спонгиозы и количество остеобластов было меньше контроля на 6,4 и 7,3% соответственно (рис. 1).

В реадaptационный период после введения БН структура МХ НЧ после 15 суток наблюдения постепенно восстанавливалась, и к 60-м суткам лишь количество остеобластов в ЗСО оставалось меньше значений 1-й группы на 3,65%.

Облучение животных на протяжении 60 суток ИИ в 4 сеанса (4 Гр суммарно; 3-я группа) сопровождалось более выраженным угнетением костеобразовательной функции МХ НЧ. На 1-е сутки после окончания облучения общая ширина мышечкового хряща была меньше значений 1-й группы на 8,24%, а ширина зон пролиферации и субхондрального остеогенеза — на 8,7 и 9,8%. При этом содержание первичной спонгиозы и количество остеобластов в ЗСО было меньше контроля на 7,3 и 8,3%.

В реадaptационный период после воздействия облучения угнетение костеобразовательной функции МХ НЧ сохранялось приблизительно на одном уровне до 30-х суток наблюдения и лишь затем незначительно нивелировалось. К 60-м суткам наблюдения общая ширина мышечкового хряща оставалась меньше значений 1-й группы на 3,6%, ширина зоны пролиферации — на 4,9%, а количество остеобластов в ЗСО — на 4,9%.

При воздействии комбинации БН и ИИ в течение 60 суток определялось более выраженное угнетение костеобразовательной функции МХ НЧ: на 1-е сутки наблюдения общая ширина мышечкового хряща была меньше значений 2-й группы на 4,50%, а ши-

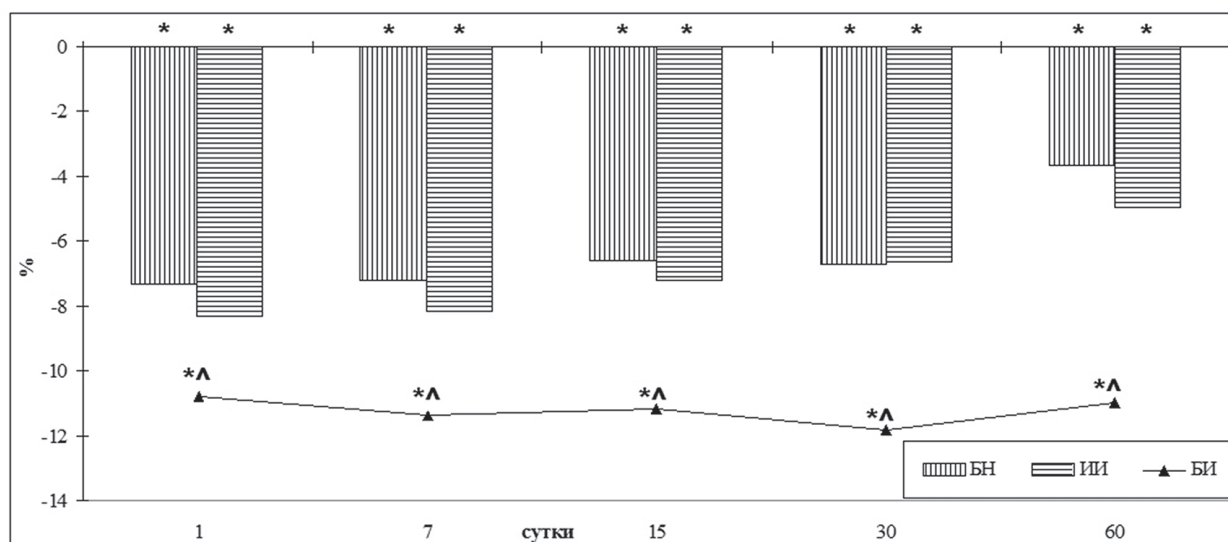


Рис. 1. Динамика изменения количества остеобластов в зоне субхондрального остеогенеза у подопытных животных в зависимости от вида воздействия и длительности периода реадaptации, % по отношению к 1-й группе  
 Примечания: БН — подопытные животные, получавшие БН; ИИ — подопытные животные, подвергавшиеся ИИ; БИ — подопытные животные подвергавшиеся воздействию комбинации БН и ИИ; \* — статистически значимые отличия от 1-й группы ( $p < 0,05$ ); ^ — статистически значимые отличия от 2-й группы ( $p < 0,05$ )

рина зоны пролиферации и ЗСО — на 4,5 и 4,5%. При этом в ЗСО содержание первичной спонгиозы и количество остеобластов были меньше значений 2-й группы на 4,1 и 3,8%.

В реадaptационный период после воздействия комбинации БН и ИИ статистически значимые различия показателей гистоморфометрии МХ НЧ от значений 2-й группы сохранялись в течение всего наблюдения с незначительными признаками восстановления к 60-м суткам. К этому сроку общая ширина МХ оставалась меньше значений 2-й группы на 4,90%, а ширина зоны пролиферации и ЗСО — на 5,8 и 4,7%; в ЗСО содержание первичной спонгиозы и количество остеобластов оставались меньше значений 2-й группы на 7,7 и 7,6%.

Интрагастральное введение подопытным животным ОМ в дозе 300 мг/кг/сутки в течение 60 суток (5-я группа) сопровождалось слабовыраженными явлениями оптимизации морфофункциональной активности МХ НЧ. На 1-е сутки после прекращения введения ОМ общая ширина МХНЧ была больше значений 1-й группы на 3,17%, ширина зоны пролиферации — на 5,3%, ширина ЗСО — на 4,2%, а количество остеобластов в ЗСО — на 3,8%.

В реадaptационный период после применения ОМ признаки оптимизации строения МХ НЧ сохранялись до 60 суток наблюдения, когда ширина ЗСО оставалась больше значений 1-й группы на 3,7%, а ширина зоны эрозии на 7-е и 30-е сутки на 3,4 и 3,5%.

Применение ОМ на фоне введения БН (6-я группа) в значительной степени сглаживало негативное влияние условий эксперимента на гистологическое строение МХ НЧ с максимальными проявлениями корригирующего эффекта на 30-е сутки восстановления. К этому сроку общая ширина МХ НЧ была больше значений 2-й группы на 4,53%, ширина зоны пролиферации и ЗСО — на 5,8 и 5,1%.

Интрагастральное введение ОМ на фоне воздействия ИИ (7-я группа) также несколько сглаживало и негативное влияние условий эксперимента на гистологическое строение мышечковых хрящей нижней челюсти в сравнении с группой без применения

ОМ в ходе всего реадaptационного периода. В итоге к 60-м суткам исследования общая ширина МХ НЧ была больше значений 3-й группы на 2,40%, ширина ЗСО на 6,00%, а количество остеобластов в ЗСО на 3,68% (рис. 2).

Наконец, введение ОМ на фоне комбинации БН и ИИ (8-я группа) также несколько сглаживало негативное влияние условий эксперимента на гистологическое строение МХ НЧ в ходе всего реадaptационного периода. В итоге к 6-м суткам после прекращения воздействия общая ширина МХ НЧ была больше значений 4-й группы на 3,8%, ширина зоны пролиферации — на 4,2%, ширина ЗСО — на 7,3%, а содержание первичной спонгиозы и количество остеобластов в ЗСО — на 7,8 и 8,4%.

**Обсуждение.** МХ НЧ обладает высокой костеобразовательной активностью и является основным источником роста ветви НЧ, причем характерны процессы как аппозиционного, так и интерстициального роста. При всем этом МХ НЧ активно реагирует на воздействие как внутри-, так и внешнесредовых факторов изменением зонального строения и соотношения основных структурных компонентов, что ведет и к изменениям его костеобразовательной активности. Основной вклад в эти изменения вносят структурные преобразования в зонах пролиферации и ЗСО [7].

Интрагастральное 60-суточное введение НБ подопытным животным в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождается сужением зоны пролиферации и ЗСО, а также уменьшением количества первичной спонгиозы и остеобластов в ЗСО, что свидетельствует об угнетении его костеобразовательной потенции. Это может быть связано с тем, что бензоат натрия при пероральном поступлении в организм в тонкой кишке вступает в химическую реакцию с аскорбиновой кислотой и образует ароматический углеводород — бензол. Бензол вызывает прямое повреждение молекулы ДНК митохондрий, что приводит к нарушению синтеза АТФ в клетках организма, в том числе в хондроцитах МХ НЧ [5]. Кроме того, бензойная кислота в клетках организма вызывает оксидативный

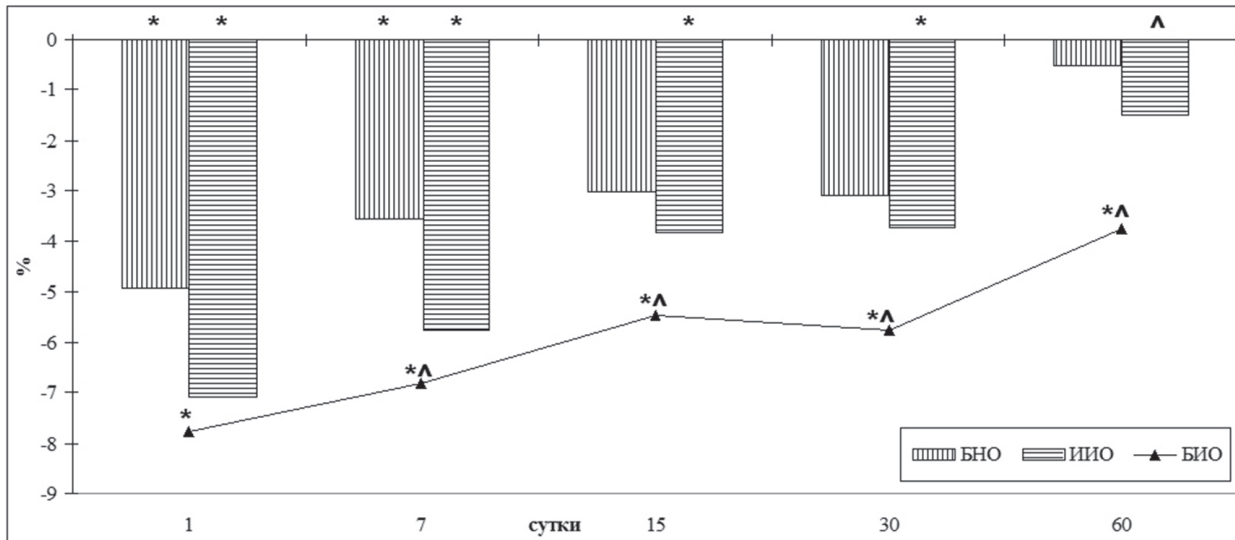


Рис. 2. Динамика изменения количества остеобластов в зоне субхондрального остеогенеза у подопытных животных, получавших ОМ, в зависимости от вида воздействия и длительности периода реадaptации, % по отношению к 1-й группе. Примечания: НБО — подопытные животные, получавшие БН и ОМ; ИРО — подопытные животные, подвергавшиеся облучению ИИ и получавшие ОМ; БИО — подопытные животные, подвергавшиеся воздействию комбинации БН и ИИ и получавшие ОМ; \* — статистически значимые отличия от 1-й группы ( $p < 0,05$ ); ^ — статистически значимые отличия от группы без коррекции ( $p < 0,05$ )

стресс, вызывая усиленное образование малонового диальдегида, что является симптомом активации перекисного окисления липидов. В культивируемых гепатоцитах крысы БН вызывает снижение глутатиона, что также является проявлением стресса [4].

Данные изменения находят отражение в снижении функциональной активности хондроцитов МХ НЧ, в первую очередь в ЗСО, что проявляется в уменьшении ее ширины, а также в количестве первичной спонгиозы и остеобластов.

Воздействие ИИ, помимо развития окислительного стресса, также индуцирует эффекты преимущественно опосредованно через системы регуляции, иммунного ответа и дестабилизацию генома [2]. В частности, доказано, что воздействие ИИ приводит к изменению концентрации первичных мессенджеров (катехоламинов, кортикостероидов, серотонина и других биологически активных соединений) в тканях и периферической крови млекопитающих [10]. Вследствие этого угнетение морфофункционального состояния МХ НЧ после воздействия ИИ является более выраженным, чем после интрагастрального введения НБ; значительно медленнее происходит и восстановление структуры МХ после прекращения воздействия ИИ.

Комбинирование БН и ИИ сопровождается еще более выраженным нарушением гистологического строения МХ НЧ, а восстановление их костеобразовательной активности в сравнении со 2-й группой в реадaptационный период практически не наблюдается. Можно предположить, что комбинирование обоих повреждающих агентов потенцирует их негативное влияние на структуру МХ НЧ.

Выявленные признаки угнетения костеобразовательной активности МХ НЧ после длительного применения БН и ИИ диктуют необходимость поиска путей их медикаментозной профилактики и коррекции.

В качестве корректора нами было избрано облепиховое масло, в составе которого содержатся витамины (А, С, Е, К, рибофлавин, фолиевая кислота), каротиноиды, фитостерин, органические кислоты (яблочная кислота, щавелевая кислота), полиненасы-

щенные жирные кислоты и незаменимые аминокислоты, микроэлементы [11]. Обладая антиоксидантной активностью, ОМ предотвращает образование свободных радикалов в митохондриях, которые могут способствовать ингибированию радиационно-индуцированного апоптоза и цитотоксичности [12].

Витамины и микроэлементы также являются важными кофакторами многих ферментных систем, а флавоноиды обладают антиоксидантными свойствами, чем и можно объяснить уменьшение проявления окислительного стресса, индуцированного введением БН и воздействием ИИ. Это выражается в меньшем уровне угнетения костеобразовательной активности МХ НЧ непосредственно по окончании заправки и более быстром восстановлении изучаемых параметров гистологического строения МХ в сравнении с группами без введения ОМ в реадaptационный период.

**Заключение.** Полученные в ходе исследования результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. 60-суточное внутривенное введение БН в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось угнетением костеобразовательной функции МХ НЧ. В период реадaptации гистологического строения МХ НЧ к 60-м суткам эксперимента постепенно восстанавливалось.

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

3. Сочетанное воздействие БН и ИИ приводило к более грубым нарушениям морфофункционального состояния МХ НЧ, а восстановление гистологического строения в период реадaptации практически не регистрировалось.

4. Использование в качестве корректора ОМ в дозе 300 мг/кг/сутки сопровождалось снижением неблагоприятного влияния условий эксперимента на исследуемые параметры гистологического строения МХ НЧ. Восстановление гистологического стро-

ения МХ НЧ происходило быстрее в течение всего периода реадaptации, что в первую очередь было связано с восстановлением функциональной активности зон пролиферации и субхондрального остеогенеза.

**Конфликт интересов** не заявляется.

**Авторский вклад:** концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, написание статьи — И.Г. Степаненко, В.И. Лузин; получение и обработка данных — И.Г. Степаненко; утверждение рукописи для публикации — В.И. Лузин.

#### References (Литература)

1. Petin VG, Zhurakovskaya GP. Effects of Intensity of Acting Agents on the Manifestation of Synergistic Interaction. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* 2015; 55 (6): 598–606. Russian (Петин В.Г., Жураковская Г.П. Влияние интенсивности действующих агентов на проявление синергического взаимодействия. *Радиационная биология. Радиоэкология* 2015; 55 (6): 598–606).
2. Vereshchako GG, Chuyeshova NV, Gorokh GA, et al. Effect of external exposure and immobilization stress on the reproductive system of male rats. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* 2016; 56 (1): 56–63. Russian (Верещако Г.Г., Чуешова Н.В., Горох Г.А. и др. Влияние внешнего облучения и иммобилизационного стресса на репродуктивную систему крыс-самцов. *Радиационная биология. Радиоэкология* 2016; 56 (1): 56–63).
3. Bol'shov LA, Arutyunyan RV, Linge II, Abalkina IL. Nuclear accidents: consequences for humans, society and energy. *Radiatsionnaya gigiyena* 2016; 9 (3): 43–52. Russian (Большов Л.А., Арутюнян Р.В., Линге И.И., Абалкина И.Л. Ядерные аварии: последствия для человека, общества и энергетики. *Радиационная гигиена* 2016; 9 (3): 43–52).
4. Piper JD, Piper PW. Benzoate and Sorbate Salts: A Systematic Review of the Potential Hazards of These Invaluable Preservatives and the Expanding Spectrum of Clinical Uses for Sodium Benzoate. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 2017; 16 (5): 1–5.
5. Saatci C, Erdem Y, Bayramov R, et al. 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; 30 (6): 1179–83.
6. International Programme on Chemical Safety: Concise International Chemical Assessment Document №26: Benzoic Acid and Sodium Benzoate/World Health Organization (WHO): Geneva, Switzerland, 2006; p. 1–48.
7. Luzin VI, Morozov VN. Modern concepts of morpho-functional organization of the lower jaw in rats. *Ukrayinskyy morfolohichnyy almanakh* 2011; 9 (4): 161–6. Russian (Лузин В.И., Морозов В.Н. Современные представления о морфофункциональной организации нижней челюсти крыс. *Український морфологічний альманах* 2011; 9 (4): 161–6).
8. Rybolovlev YR, Rybolovlev RS. Dosing of substances for mammals according to the constant of biological activity. *Reports of the USSR Academy of Sciences* 1979; 247 (6): 1513–6. Russian (Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности. *Доклады АН СССР* 1979; 247 (6): 1513–6).
9. Ovcharenko VV, Mavrych VV. Computer program for morphometric studies «Master of Morphology»: Conscious about registration of aut. right to invention No. 9604, date of registration 19.03.2004. Ukrainian (Овчаренко В.В., Маврич В.В. Комп'ютерна програма для морфометричних досліджень «Master of Morphology»: Свід. про реєстрацію авт. права на винахід № 9604, дата реєстрації 19.03.2004).
10. Shishkina LN, Zagorskaya NG, Shevchenko OG. The role of the antioxidant status of tissue in the response of the mouse to chronic radiation in early ontogenesis. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* 2015; 55 (1): 91–6. Russian (Шишкина Л.Н., Загорская Н.Г., Шевченко О.Г. Роль антиоксидантного статуса ткани в ответе организма мыши на хроническое облучение в раннем онтогенезе. *Радиационная биология. Радиоэкология* 2015; 55 (1): 91–6).
11. Zielińska A, Nowak I. Abundance of active ingredients in sea-buckthorn oil. *Lipids Health Dis* 2017; 16 (1): 95.
12. Zeb A, Ullah S. Sea buckthorn seed oil protects against the oxidative stress produced by thermally oxidized lipids. *Food Chem* 2015; 186: 6–12.