

УДК 615.916:612.821.7

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРАХ У КРЫС ПРИ СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ПИЩЕВЫХ КОНСЕРВАНТОВ И ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

Хуснутдинова Н.Ю.¹, Рябова Ю.В.¹, Каримов Д.О.^{1,2}, Репина Э.Ф.¹, Гизатуллина А.А.¹,
Кудояров Э.Р.¹, Курилов М.В.¹

¹ ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

² ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Россия

Цель исследования: изучить характер и выраженность половых различий в гематологическом профиле крыс при сочетанном воздействии пищевых консервантов и хронического стресса.

Материалы и методы. Исследование проведено на крысах линии Wistar (n=48, самцы и самки). Животные были разделены на 4 группы: контрольную и 3 опытных, которые подвергались воздействию консервантов, хронического стресса и их сочетанию в течение 28 дней. По окончании эксперимента проведены гематологические исследования.

Результаты. Показано, что у самцов сочетанное воздействие упомянутых факторов вызвало наиболее угнетающий эффект, проявляющийся в значительном снижении среднего объема эритроцитов и количества гранулоцитов. В отличие от них, у самок изолированное воздействие стресса привело к резкому снижению тромбоцитов, а консервантов – к снижению гемоглобина и объема эритроцитов. При сочетании факторов у самок отмечалась сложная компенсаторная реакция, включающая повышение уровня гемоглобина на фоне сохраняющихся нарушений со стороны эритроцитов и тромбоцитов.

Заключение. Полученные различия, вероятно, обусловлены фундаментальными особенностями физиологического и гормонального статуса самцов и самок, которые определяют неидентичные адаптационные стратегии и устойчивость кроветворной системы к воздействиям внешних факторов.

Ключевые слова: гематологические параметры, моделирование, хронический стресс, пищевые консерванты, крысы, половые различия

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа проведена в рамках выполнения государственного задания по отраслевой научно-исследовательской программе Роспотребнадзора «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России» на 2021-2025 гг. п. 6.9.1.2, № НИОКТР И124021200153–3.

Для цитирования: Хуснутдинова Н.Ю., Рябова Ю.В., Каримов Д.О., Репина Э.Ф., Гизатуллина А.А., Кудояров Э.Р., Курилов М.В. Половые различия в гематологических параметрах у крыс при сочетанном воздействии пищевых консервантов и хронического стресса. Медицина труда и экология человека. 2025; 4: 327 – 342. doi: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2025-10416>

Для корреспонденции: Хуснутдинова Надежда Юрьевна, научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных, e-mail: h-n-yu@yandex.ru

SEX DIFFERENCES IN HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN RATS EXPOSED TO COMBINED FOOD PRESERVATIVES AND CHRONIC STRESS

Khusnutdinova N.Yu.¹, Ryabova Yu.V.¹, Karimov D.O.^{1,2}, Repina E.F.¹, Gizatullina A.A.¹, Kudoyarov E.R.¹, Kurilov M.V.¹

¹ Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology,
Ufa, Russia

² The Semashko National Research Institute of Public Health,
Moscow, Russia

The purpose of the study: To study the nature and severity of sex differences in the hematological profile of rats under the combined influence of food preservatives and chronic stress.

Materials and Methods. The study was conducted on Wistar rats (n=48, males and females). The animals were divided into 4 groups: a control group and three experimental groups, each receiving preservatives, chronic stress, or a combination of both for 28 days. Hematological analysis was performed at the end of the experiment.

Results. It was shown that in males, the combined action of these factors produced the most pronounced suppressive effect, manifested as a significant decrease in mean erythrocyte volume and granulocyte count. In contrast, in females, isolated stress exposure led to a sharp decrease in platelet count, while preservative exposure alone resulted in reduced hemoglobin levels and erythrocyte volume. Under combined exposure, females exhibited a complex compensatory response, including an increase in hemoglobin levels against the background of persistent impairments in erythrocytes and platelets.

Conclusion. The observed differences are likely due to fundamental distinctions in the physiological and hormonal status of males and females, which determine their non-identical adaptation strategies and the resilience of the hematopoietic system to external factors.

Keywords: hematological parameters, chronic stress, food preservatives, sodium benzoate, potassium sorbate, rats, sexual dimorphism

Conflict of interest: the authors confirm that there are no known conflicts of interest associated with this publication.

Funding: Industry research program of Rospotrebnadzor for 2021-2025 "Scientific substantiation of the national system for ensuring sanitary and epidemiological welfare, health risk management and improving the quality of life of the population of Russia". P 6.9.1.2, No. NIOKTR И124021200153–3.

For citation: Khusnutdinova N.Yu., Ryabova Yu.V., Karimov D.O., Repina E.F., Gizatullina A.A., Kudoyarov E.R., Kurilov M.V. Sex differences in hematological parameters in rats exposed to combined food preservatives and chronic stress. *Occupational Health and Human Ecology*. 2025; 4: 327 – 342.

doi: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2025-10416>

For correspondence: Nadezhda Yu. Khusnutdinova, Researcher, Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with an Experimental Clinic of Laboratory Animals, e-mail: h-n-yu@yandex.ru

Проблема стресса в современном мире сохраняет высокую медико-социальную значимость, поскольку воздействие стрессогенных факторов является неотъемлемой частью повседневной жизни человека.

Стрессовые состояния играют ключевую роль в развитии различных заболеваний. Механизмы, лежащие в основе этих патологий, тесно связаны с нарушением гомеостаза и активацией нейроэндокринной и иммунной систем, что ведет к системным изменениям в организме. Хронический стресс, как показывают исследования, повышает риск развития атеросклеротических заболеваний, включая инсульты и инфаркты [1-3]. Помимо этого, стрессовые состояния способствуют онкогенезу за счет подавления иммунной системы и увеличения воспалительных процессов, что создаёт благоприятную среду для роста и распространения опухолевых клеток [4; 5].

С научной точки зрения, стресс можно рассматривать как комплекс универсальных неспецифических реакций организма на воздействия, угрожающие его целостности. Эти реакции направлены на мобилизацию ресурсов организма для выживания в условиях неблагоприятных факторов. Важную роль в этих процессах играет нейроэндокринная система, которая регулирует выделение гормонов стресса, таких как адреналин и кортизол, ответственных за адаптационные изменения в организме. Однако длительное воздействие стресса приводит к истощению компенсаторных механизмов, что способствует развитию патологий [6].

Безопасность пищевых продуктов также остаётся ключевым аспектом в поддержании здоровья населения. Контроль за пищевыми загрязнителями является необходимым условием для снижения пищевых рисков. Научные данные свидетельствуют, что даже минимальные уровни химических загрязнителей могут оказывать кумулятивное воздействие на организм, увеличивая риск развития хронических заболеваний [7; 8]. Обеспечение потребления безопасных продуктов, удовлетворяющих потребности организма в питательных веществах, является неотъемлемым элементом поддержания здоровья и профилактики различных заболеваний.

Как средства сохранения продуктов питания от порчи и сохранения целостности применяют консерванты [9].

Пищевые добавки в большинстве случаев не применяются поодиночке. Как правило, в продукты включают сразу несколько консервантов, красителей и прочих компонентов. Они способны взаимодействовать между собой или усиливать эффект отдельных веществ. Данный факт обуславливает актуальность

изучение влияния одновременного действия различных пищевых добавок на организм.

Бензоат натрия и сорбат калия относятся к наиболее широко используемым пищевым добавкам; они входят в группу консервантов и допущены к применению в Российской Федерации, а также в странах Европы в соответствии с ТР ТС 029/2012 «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств». Их добавляют для консервирования и предотвращения образования плесени в безалкогольных напитках и разнообразных продуктах питания, включая фруктово-ягодные соки, хлебобулочные и кондитерские изделия (мармелад, джемы, варенье, кремы), а также зернистую икру, сыры, полукопченые колбасы и сгущенное молоко. Кроме того, они применяются для обработки упаковки пищевых продуктов [10]. Продолжительное воздействие этих добавок на организм может спровоцировать нарушения в системе крови, росте [11, 12], функционировании печени, почек и желудочно-кишечного тракта, а также вызвать аллергию [13] и онкологические заболевания [14, 15].

Цель исследования: изучить характер и выраженность половых различий в гематологическом профиле крыс при сочетанном воздействии пищевых консервантов и хронического стресса.

Материалы и методы. В работе использовали белых крыс Wistar мужского и женского пола. Вес особей в начале эксперимента составлял 190-200 г. Все процедуры и манипуляции проводились в строгом соответствии с действующими нормативными стандартами и руководящими принципами, регулирующими проведение экспериментов с участием лабораторных животных, а также в соответствии с решением биоэтической комиссии ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» (протокол № 01-02 от 8 февраля 2024 года).

В ходе проведения эксперимента было сформировано 4 группы по 12 особей в каждой (6 самцов и 6 самок): первая группа была контрольной, 3 последующих - опытными. Крысы контрольной группы получали дистиллированную воду; животные 2-ой группы подвергались воздействию стрессоров, крысам 3-ой группы вводили смесь консервантов, животные 4-ой группы подвергались сочетанному воздействию факторов.

Смесь консервантов, состоящую из водных растворов бензоата натрия и сорбата калия, вводили внутривенно с помощью атравматической металлической иглы в дозах 500 мг/кг и 100 мг/кг, соответственно. Применяемые дозы были выбраны с учетом предельно допустимого уровня содержания их в продуктах питания, увеличенного в 10 раз, основываясь на списке продуктов питания, утвержденном Р2.1.10.3968-23 (Москва, 2023) и ТР ТС 029/2012.

Моделирование хронического стресса у крыс из опытных групп проводили по методу, описанному Matisz et al. (2021) [16]. Ежедневно животные подвергались воздействию одного из следующих стрессоров в случайном порядке: социальный стресс (изоляция особей в индивидуальных клетках на 24 часа при сохранении свободного доступа к воде и корму); шум (размещение клеток в непосредственной близости от источника постоянного шума громкостью 80 дБ в течение двух часов); иммобилизация (фиксация животных в специализированных камерах из оргстекла, ограничивающих двигательную активность, на период 60 минут); пищевая депривация (полное изъятие корма на срок 24 часа); питьевая депривация (удаление поилок и лишение доступа к воде на срок 24 часа); световое воздействие 24 часа.

По вышеописанной схеме длительность эксперимента составила 28 дней.

По завершении эксперимента образцы крови отбирали из латеральной хвостовой вены у животных. С использованием гематологического анализатора (ГЕМА-8-01-«Астра», Россия) определяли уровни гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в цельной крови, а также относительные доли лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов среди лейкоцитов. Кроме того, вычисляли гематокрит и средний объем эритроцитов.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics 21 (IBM, США). Результаты выражены как среднее арифметическое значение и стандартная ошибка среднего ($M \pm SE$). Чтобы оценить значимость различий между группами, использовали дисперсионный анализ (ANOVA). Различия считались статистически значимыми при p менее 0,05.

Результаты исследования. Результаты, отражающие изменения гематологических параметров крови крыс-самцов, представлены в таблице 1. Согласно полученным экспериментальным данным, наблюдалась тенденция к снижению количества лейкоцитов в группе 2 («стресс») по сравнению с контролем ($p < 0,087$). В группах 3

и 4 значения показателя были также ниже, чем в первой. Показатели количества эритроцитов, уровня гемоглобина и тромбоцитов демонстрировали тенденцию к увеличению в группах 2 и 4 по сравнению с контролем, что может указывать на реакцию системы кроветворения на воздействие факторов. В группе 4 («консерванты+стресс») зафиксировано наиболее заметное снижение гематокрита и среднего объема эритроцитов, хотя и не достигшее статистической значимости относительно контроля.

Таблица 1. Гематологические параметры крыс-самцов контрольной и опытных групп

Table 1. Hematological parameters of male rats in the control and experimental groups

(n=6, M±SE)

Показатель	Группа 1 (контроль "-")	Группа 2 («стресс»)	Группа 3 («консерван- ты»)	Группа 4 («консерван- ты+стресс»)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	7,94±0,43	5,70±0,46 * P<0,087	7,40±0,82	6,26±0,67
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	6,66±0,12	7,04±0,11	6,82±0,13	7,13±0,24
Гемоглобин, г/л	131,60±2,93	137,00±1,67	135,80±1,16	137,00±3,36
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	390,40±29,98	501,40±60,25	353,60±57,19	494,80±61,70
Гематокрит, %	38,84±0,95	38,80±3,54	40,18±0,58	33,92±3,86
Средний объем эритроцитов, мкм ³	58,40±0,68	55,00±4,55	59,00±0,89	47,40±4,45
Содержание гемоглобина в эритроците, пг	19,72±0,21	19,44±0,27	19,90±0,29	19,20±0,23

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	33,86±0,41	36,88±4,52	33,76±0,27	42,00±3,73
Лимфоциты, %	75,04±5,55	74,32±5,21	71,94±2,11	80,20±2,80
Моноциты, %	14,64±2,61	13,90±1,01	14,94±1,45	16,02±1,57
Гранулоциты, %	10,16±3,18	11,62±5,06	12,98±3,53	3,66±1,43

Примечание: * - статистически значимые изменения по сравнению с группой 1 (отрицательный контроль); ** - статистически значимые изменения по сравнению с группой 2 («стресс»); *** - статистически значимые изменения по сравнению с группой 3 («консерванты»).

Note: * - statistically significant changes compared to group 1 (negative control); ** - statistically significant changes compared to group 2 ("stress"); *** - statistically significant changes compared to group 3 ("preservatives").

Результаты, отражающие изменения гематологических параметров крови крыс-самок, представлены в таблице 2. Показано, что уровень гемоглобина достоверно снизился в группе 3 («консерванты») по сравнению с контролем ($p < 0,057$). При этом в группе 4 («консерванты + стресс»), напротив, наблюдается статистически значимое повышение уровня гемоглобина относительно группы 3 ($p < 0,042$). Количество тромбоцитов значительно снизилось во всех опытных группах по сравнению с контролем. Наиболее выраженное снижение зафиксировано в группе 2 («стресс») ($p < 0,009$). Существенное снижение также наблюдается в группе 3 («консерванты», $p < 0,020$) и группе 4 («консерванты+стресс», $p < 0,051$). Средний объем эритроцитов (MCV) был достоверно ниже во всех опытных группах по сравнению с контрольной. Воздействие как стресса, так и консервантов, по отдельности и в сочетании, оказало значимое влияние на эритроцитарное звено и привело к выраженной тромбоцитопении у крыс-самок.

Таблица 2. Гематологические параметры крыс-самок контрольной и опытных групп

Table 2. Hematological parameters of female rats from the control and experimental groups

(n=6, M±SE)

Показатель	Группа 1 (контроль "-")	Группа 2 («стресс»)	Группа 3 («консерван-ты»)	Группа 4 («консерван-ты+стресс»)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,42±0,87	5,94±0,87	5,68±0,29	6,16±0,54
Эритроциты, 10 ¹² /л	6,50±0,14	6,46±0,17	6,46±0,07	6,87±0,10
Гемоглобин, г/л	135,20±1,96	136,80±1,59	129,80±2,01 ** P<0,057	137,20±1,46 *** P<0,042
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	439,20±27,03	308,60±29,40 * P<0,009	426,40±26,22 ** P<0,020	409,20±14,62 ** P<0,051
Гематокрит, %	40,88±0,84	39,44±0,98	39,24±0,55	41,56±0,39
Средний объем эритроцитов, мкм ³	63,00±0,32	61,20±0,97	60,80±0,37 * P<0,013	60,60±0,40 * P<0,011
Содержание гемоглобина в эритроците, пг	20,80±0,35	21,18±0,70	20,02±0,15	19,92±0,14
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	33,06±0,44	34,70±0,91	33,00±0,07	32,98±0,17
Лимфоциты, %	77,20±3,16	77,06±6,83	82,82±2,11	81,90±2,21
Моноциты, %	14,06±2,09	10,16±1,07	10,98±0,83	12,88±1,33
Гранулоциты, %	8,64±1,12	12,62±5,91	5,88±1,31	5,10±1,17

Примечание: * - статистически значимые изменения по сравнению с группой 1 (отрицательный контроль); ** - статистически значимые изменения по сравнению с группой 2 («стресс»); *** - статистически значимые изменения по сравнению с группой 3 («консерванты»).

Note: * - statistically significant changes compared to group 1 (negative control); ** - statistically significant changes compared to group 2 ("stress"); *** - statistically significant changes compared to group 3 ("preservatives").

Обсуждение. Анализ гематологических параметров выявил ряд статистически значимых изменений под влиянием изучаемых факторов, при этом характер воздействия имел выраженные половые различия.

У самцов крыс сочетанное воздействие пищевых консервантов и хронического стресса (группа 4) привело к наиболее выраженным изменениям. Наблюдалось статистически значимое снижение среднего объема эритроцитов ($p < 0,011$) и достоверное уменьшение относительного количества гранулоцитов ($p < 0,014$) по сравнению с контрольной группой. Снижение среднего объема эритроцитов может указывать на нарушение синтеза гемоглобина или микроцитарный характер анемии, в то время как уменьшение числа гранулоцитов свидетельствует о возможном угнетении миелоидного ростка кроветворения или подавлении воспалительного ответа.

У самок крыс эффекты имели иной профиль. Воздействие факторов по отдельности вызывало значимые изменения: в группе «стресс» (группа 2) зафиксировано резкое снижение количества тромбоцитов ($p < 0,009$), а в группе «консерванты» (группа 3) – снижение уровня гемоглобина ($p < 0,057$) и среднего объема эритроцитов ($p < 0,013$). При комбинированном воздействии (группа 4) у самок, в отличие от самцов, сохранялось снижение среднего объема эритроцитов ($p < 0,011$) и наблюдалось значимое повышение уровня гемоглобина ($p < 0,042$) на фоне сниженного количества тромбоцитов ($p < 0,051$). Повышение гемоглобина в этой группе может быть компенсаторной реакцией организма на развивающуюся гипоксию или следствием гемоконцентрации.

Известно, что физиологический и гормональный статус, интенсивность метаболизма и базовые адаптационные стратегии в ответ на стрессоры у самцов и самок могут существенно различаться [17]. Разная исходная активность иммунной и кроветворной систем, а также различная восприимчивость к токсическим воздействиям определяют неидентичные паттерны ответа [18, 19, 20].

Таким образом, полученные данные убедительно демонстрируют, что реакция гематологической системы на воздействие консервантов и стресса является поло-

специфичной. У самцов сочетанный фактор оказывает наиболее подавляющее действие на лейкоцитарное звено и морфологию эритроцитов, в то время как у самок выраженные изменения наблюдаются и при изолированном воздействии, а реакция на сочетанный фактор носит более сложный компенсаторно-приспособительный характер.

Заключение. Проведенное 28-дневное исследование позволяет сделать следующие выводы о влиянии хронического стресса и пищевых консервантов на гематологические показатели крыс. Изолированное воздействие стресса оказало наиболее заметное влияние на организм самок, вызвав у них значительное снижение количества тромбоцитов. На гематологический профиль самцов стресс в чистом виде не оказал статистически значимого воздействия. Изолированное введение пищевых консервантов привело к сходной реакции у обоих полов, проявившись в снижении среднего объема эритроцитов. Однако у самок это воздействие также сопровождалось снижением уровня гемоглобина.

Сочетанное влияние стресса и консервантов оказалось наиболее значимым, но его характер кардинально различался у самцов и самок. У самцов совместное воздействие факторов привело к комплексному подавлению, затрагивающему как эритроцитарное звено (уменьшение объема эритроцитов), так и иммунную систему (снижение гранулоцитов). У самок реакция на сочетанное воздействие носила компенсаторный характер: на фоне снижения объема эритроцитов и тромбоцитов отмечалось повышение уровня гемоглобина, что может свидетельствовать о попытке организма поддержать кислородтранспортную функцию крови.

Изменения в гематологических показателях указывают на необходимость дальнейшего изучения этих взаимодействий для лучшего понимания их воздействия на здоровье человека.

Список литературы:

1. Есин Р.Г., Есин О.Р., Хакимова А.Р. Стресс-индуцированные расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2020; 12(5): 131-137. <http://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131>
2. Громова Е.А. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). Сибирский медицинский журнал. 2012; 2: 22-29.
3. Драпкина О.М., Ашихмин Я.И. Острый и хронический стресс с позиции кардиолога. Проблемы женского здоровья. 2009; 4(4): 55-64.

4. Киселева Н.М., Кузьменко Л.Г. Стресс и лимфоциты. Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2012; 91(1): 137-143.
5. Абдуразакова Х.Н., Магомедов М.Г., Омарова С.О., Гасанова З.М. Влияние стрессогенных факторов риска на распространенность злокачественных новообразований (обзор литературы). Лечащий врач. 2022; (10): 44-47.
6. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. К современной трактовке механизмов стресса. Вестник новых медицинских технологий. 2010; 17(1): 15-17.
7. Prüss-Üstün A., Wolf J., Corvalán C., Bos R., Neira M. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks. World Health Organization. 2016.
8. Grandjean P., Landrigan P. J. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. The lancet neurology. 2014;13(3):330-338. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70278-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70278-3)
9. Бельтюкова С.В., Ливенцова Е.О. Консерванты в пищевой промышленности и методы их определения. Харчова наука і технологія. 2013; 3(24): 58-64.
10. Люк Э., Ягер М. Консерванты в пищевой промышленности. 3-е изд. Пер. с нем. СПб: ГИОРД. 1998; 255.
11. Лукьянцева Г.В. Особенности роста костей скелета у белых крыс после двухмесячного употребления натрия бензоата и возможности его коррекции. Український морфологічний альманах. 2014; 12(2): 120-124.
12. Zulfiqar Ahmad, Riaz Hussain, Muhammad Riaz, Tariq Ismail, Sabir S.M., Ali S.W., et al. Toxicological evaluation of sodium benzoate on hematological and serological parameters of wistar rats. International Journal of Agriculture and Biology. 2018; 20(11): 2417-2422.
13. Титова Н.Д. Пищевые добавки как алиментарные аллергены. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2008; 2: 41-46.
14. Linke B.G., Casagrande T.A., Cardoso L.A. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. African Journal of Biotechnology. 2018; 17(10): 306-310. <https://doi.org/10.5897/AJB2017.16321>
15. Kaluyev A.V. Stress and grooming. Moscow: Aviks; 2002.
16. Matisz C. E., Badenhorst C.A., Gruber A.J. Chronic unpredictable stress shifts rat behavior from exploration to exploitation. Stress. 2021; 24(5): 635-644. <https://doi.org/10.1080/10253890.2021.1947235>
17. Mauvais-Jarvis, F. Sex differences in metabolic homeostasis, diabetes, and obesity. Biology of sex differences. 2015; 6(1): 14. <https://doi.org/10.1186/s13293-015-0033-y>

18. Klein S.L. The effects of hormones on sex differences in infection: from genes to behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2000; 24(6): 627-638. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(00\)00027-0](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(00)00027-0)
19. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex differences in immune responses. *Nature Reviews Immunology*. 2016; 16(10): 626-638.
20. Allegra S., Chiara F., Di Grazia D., Gaspari M., De Francia S. Evaluation of sex differences in preclinical pharmacology research: how far is left to go?. *Pharmaceuticals*. 2023; 16(6): 786. <https://doi.org/10.3390/ph16060786>

References:

1. Esin R.G., Esin O.R., Khakimova A.R. Stress-induced disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2020; 120(5): 131–137. <http://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131> (In Russ).
2. Gromova, E.A. Psychosocial risk factors for cardiovascular diseases (literature review). *Sibirskij Meditsinskij Zhurnal*. 2012; 2: 22–29. (In Russ).
3. Drapkina O.M., Ashikhmin Ya.I. Acute and chronic stress from a cardiologist's perspective. *Problemy Zhenskogo Zdorov'ya*. 2009; 4(4): 55–64. (In Russ).
4. Kiseleva N.M., Kuz'menko L.G. Stress and lymphocytes. *Pediatrica. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2012; 91(1): 137–143. (In Russ).
5. Abdurazakova Kh.N., Magomedov M.G., Omarova S.O., Gasanova Z.M. The influence of stressogenic risk factors on the prevalence of malignant neoplasms (literature review). *Lechashchij Vrach*. 2022; 10: 44–47. (In Russ).
6. Morozov V.N., Khadartsev A.A. On the modern interpretation of stress mechanisms. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologij*. 2010; 17(1): 15–17. (In Russ).
7. Prüss-Üstün A., Wolf J., Corvalán C., Bos R., Neira M. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks. World Health Organization. 2016.
8. Grandjean P., Landrigan P. J. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *The lancet neurology*. 2014; 13(3): 330-338. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70278-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70278-3)
9. Beltyukova S.V., Liventsova E.O. Preservatives in the food industry and methods for their determination. *Kharchova Nauka i Tekhnologhiia*. 2013; 3(24): 58–64. (In Russ).
10. Luk E., Yager M. Preservatives in the food industry (3rd ed.). St. Petersburg: GIORO, 1998. (In Russ).

11. Lukyantseva G.V. Features of skeletal bone growth in white rats after two-month consumption of sodium benzoate and possibilities of its correction. *Ukrains'kyi Morfolohichnyi Al'manakh*. 2014; 12(2): 120-124. (In Russ).
12. Zulfiqar Ahmad, Riaz Hussain, Muhammad Riaz, Tariq Ismail, Sabir S.M., Ali S.W., et al. Toxicological evaluation of sodium benzoate on hematological and serological parameters of wistar rats. *International Journal of Agriculture and Biology*. 2018; 20(11): 2417-2422.
13. Titova N.D. Food additives as alimentary allergens. *Immunopatologiya, Allergologiya, Infektologiya*. 2008; 2: 41–46. (In Russian).
14. Linke B.G., Casagrande T.A., Cardoso L.A. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. *African Journal of Biotechnology*. 2018; 17(10): 306-310. <https://doi.org/10.5897/AJB2017.16321>
15. Kaluyev A.V. Stress and grooming. Moscow: Aviks; 2002.
16. Matisz C. E., Badenhorst C.A., Gruber A.J. Chronic unpredictable stress shifts rat behavior from exploration to exploitation. *Stress*. 2021; 24(5): 635-644. <https://doi.org/10.1080/10253890.2021.1947235>
17. Mauvais-Jarvis, F. Sex differences in metabolic homeostasis, diabetes, and obesity. *Biology of sex differences*. 2015; 6(1): 14. <https://doi.org/10.1186/s13293-015-0033-y>
18. Klein S.L. The effects of hormones on sex differences in infection: from genes to behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2000; 24(6): 627-638. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(00\)00027-0](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(00)00027-0)
19. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex differences in immune responses. *Nature Reviews Immunology*. 2016; 16(10): 626-638.
20. Allegra S., Chiara F., Di Grazia D., Gaspari M., De Francia S. Evaluation of sex differences in preclinical pharmacology research: how far is left to go?. *Pharmaceuticals*. 2023; 16(6): 786. <https://doi.org/10.3390/ph16060786>

Информация об авторах

Хуснутдинова Надежда Юрьевна – научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (e-mail: h-n-yu@yandex.ru,; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5596-8180>)

Рябова Юлия Владимировна – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной

клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (e-mail: ryabovayuvl@yandex.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>)

Каримов Денис Олегович – кандидат медицинских наук, заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»; старший научный сотрудник отдела исследований общественного здоровья ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко» (e-mail: karimovdo@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>)

Репина Эльвира Фаридовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (e-mail: e.f.repina@bk.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846>)

Гизатуллина Алина Анваровна – младший научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (e-mail: alinagisa@yandex.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7321-0864>)

Кудояров Эльдар Ренатович – младший научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (e-mail: e.kudoyarov@yandex.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>)

Курилов Михаил Викторович – младший научный сотрудник химико-аналитического отдела ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (e-mail: ufa.lab@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-2818-1558>)

Author information

Nadezhda Yuryevna Khusnutdinova – Researcher, Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology (e-mail: h-n-yu@yandex.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5596-8180>)

Yulia Vladimirovna Ryabova – MD, PhD, Head of the Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology (e-mail: ryabovayuvl@yandex.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>)

Denis Olegovich Karimov – MD, PhD, Head of the Toxicology and geneticists with the experimental clinic of laboratory animals of the Federal Budgetary Scientific Institution "Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology"; senior researcher at the Department of Public Health Research of the Federal State Budgetary Scientific Institution "National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko" (e-mail: karimovdo@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>)

Elvira Faridovna Repina – MD, PhD, Senior Researcher, Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology (e-mail: e.f.repina@bk.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846>)

Alina Anvarovna Gizatullina – Junior Researcher, Genetics Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology (e-mail: alinagisa@yandex.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7321-0864>)

Eldar Renatovich Kudoyarov – Junior Researcher, Genetics Laboratory, Department of Toxicology and Genetics, with Experimental Laboratory Animal Clinic, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology (e-mail: e.kudoyarov@yandex.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>)

Mikhail Viktorovich Kurilov – Junior Researcher, Chemical Analysis Department, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology (e-mail: ufa.lab@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-2818-1558>)

Поступила/Received: 01.11.2025

Принята в печать/Accepted: 01.12.2025