



Смолянкин Д.А.¹, Рябова Ю.В.¹, Хуснутдинова Н.Ю.¹, Курилов М.В.¹, Каримов Д.О.^{1,2},
Каримов Д.Д.¹, Репина Э.Ф.¹, Валова Я.В.¹, Якупова Т.Г.¹, Хмель А.О.¹, Ахмадеев А.Р.¹

Влияние смеси пищевых добавок на химический состав головного мозга и когнитивные функции экспериментальных животных

¹ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия;

²ФГБУН «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», 105064, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. В условиях высокой химической нагрузки и роста заболеваемости дегенеративными болезнями нервной системы актуальным представляется изучение влияния наиболее распространённых пищевых добавок на когнитивные функции.

Цель исследования — изучение влияния повышенных доз бензоата натрия, сорбата калия и аскорбиновой кислоты на когнитивные функции белых лабораторных крыс в условиях прямоугольного лабиринта, в том числе с учётом способности организма животных к восстановлению после воздействия данной смеси.

Материалы и методы. Изменения химического состава головного мозга при воздействии разных доз смеси пищевых добавок определяли методом капиллярного электрофореза в серии экспериментов с использованием лабораторных мышей; для оценки изменений когнитивной функции под воздействием смеси пищевых добавок использовали крыс. Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета IBM SPSS Statistics 21, сравнение групп проводили методом однофакторного дисперсионного анализа.

Результаты. Продемонстрировано, что пищевые добавки влияют на химический состав головного мозга мышей, изменяя концентрацию аскорбиновой (АК), сорбиновой (СК) и бензойной кислот (БК). Увеличение концентрации АК в головном мозге наблюдалось во всех группах животных, получавших добавки, особенно на 30-е сутки эксперимента. Максимальная концентрация СК зарегистрирована в различных временных точках эксперимента (5-е, 12-е сутки) в зависимости от дозы консервантов. Повышенное содержание БК выявлено на 12-е сутки эксперимента. На начальном этапе обучения смесь добавок улучшила когнитивные функции крыс, сократив время прохождения лабиринта у животных обоих полов. На 8-е сутки отмечены различия в скорости прохождения лабиринта между самками и самцами ($p = 0,026$). После этапа восстановления зарегистрировано ухудшение показателей у животных обоих полов, более выраженное у самок. На 13-е сутки зарегистрированы наилучшие результаты прохождения лабиринта крысами-самками.

Ограничения исследования. Исследование проведено однократно на двух видах лабораторных грызунов. Результаты, полученные на крысах и мышах, не всегда могут быть напрямую перенесены на человека.

Заключение. Изменения в химическом составе мозга животных наблюдались к 30-м суткам эксперимента, что косвенно коррелирует с некоторыми изменениями в когнитивных функциях. Предполагается нейротекторное действие аскорбиновой кислоты, однако необходимы дальнейшие исследования для выяснения потенциального механизма процессов.

Ключевые слова: сорбат калия; бензоат натрия; аскорбиновая кислота; моделирование *in vivo*; головной мозг; нейротоксичность; когнитивные функции; прямоугольный лабиринт; окислительный стресс

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено биоэтической комиссией ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», протокол заседания № 01-02 от 08.02.2024 г. Исследования выполнены в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

Для цитирования: Смолянкин Д.А., Рябова Ю.В., Хуснутдинова Н.Ю., Курилов М.В., Каримов Д.О., Каримов Д.Д., Репина Э.Ф., Валова Я.В., Якупова Т.Г., Хмель А.О., Ахмадеев А.Р. Влияние смеси пищевых добавок на химический состав головного мозга и когнитивные функции экспериментальных животных. *Гигиена и санитария*. 2026; 105(2): 191–199. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-2-191-199> <https://elibrary.ru/abhjzc>

Для корреспонденции: Смолянкин Денис Анатольевич, e-mail: smolyankin.denis@yandex.ru

Вклад авторов: Смолянкин Д.А., Рябова Ю.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование; Хуснутдинова Н.Ю., Репина Э.Ф., Валова Я.В., Якупова Т.Г., Хмель А.О. — сбор и обработка материала, редактирование; Курилов М.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, редактирование; Каримов Д.О. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование; Каримов Д.Д. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных; Ахмадеев А.Р. — сбор и обработка материала. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Работа проведена за счёт средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2021–2025 гг. «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России», п. 6.1.8 «Научное обоснование подходов к оценке токсического действия ксенобиотиков на основе клеточных технологий и модельных объектов», регистрационный номер: 121062100058–8.

Поступила: 10.02.2025 / Принята к печати: 26.06.2025 / Опубликована: 13.03.2026

Denis A. Smolyankin¹, Julia V. Ryabova¹, Nadezhda Yu. Khusnutdinova¹, Mikhail V. Kurilov¹, Denis O. Karimov^{1,2}, Denis D. Karimov¹, Elvira F. Repina¹, Yana V. Valova¹, Tatyana G. Yakupova¹, Alexandra O. Khmel¹, Aidar R. Akhmadeev¹

The effect of a mixture of food additives on the chemical composition of the brain and cognitive functions of experimental animals

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation;

²N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, 105064, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. In conditions of high chemical load and the increasing prevalence of neurodegenerative diseases, it seems relevant to study the effect of the most common food additives on cognitive functions.

The aim is to study the effect of increased doses of sodium benzoate, potassium sorbate, and ascorbic acid on the cognitive functions in white laboratory rats in a rectangular maze, taking into account the ability of the animal's body to recover after exposure to this mixture.

Materials and methods. The study of changes in the chemical composition of the brain under the influence of a mixture of food additives at different dose levels by capillary electrophoresis was carried out in a series of experiments using laboratory mice; rats were used to assess changes in cognitive function under the influence of a mixture of food additives. For statistical processing of the obtained data, the IBM SPSS Statistics 21 package was used. Comparison of groups was carried out using one-way variance analysis.

Results. Dietary supplements have been shown to affect the chemical composition of the brain in mice by altering the concentrations of ascorbic (AA), sorbic (SA) and benzoic acids (BA). An increase in the concentration of AA in the brain was observed in all groups receiving additives, especially on day 30 of the experiment. The maximum concentration of SA was recorded at different time points of the experiment (day 5, day 12) depending on the dose of preservatives. An increased content of BA was shown on day 12 of the experiment. During the initial training phase, the supplement mixture improved the rats' cognitive performance, reducing maze time in both sexes. On day 8, differences in the speed of completing the maze were noted between females and males ($p=0.026$). After the recovery stage, a deterioration in performance was recorded in both sexes, but more pronounced in females. On day 13, the best results in completing the maze were recorded in female rats.

Limitations. The study was conducted once on two types of laboratory rodents. The results obtained on rats and mice cannot always be directly transferred to humans.

Conclusions. Changes in the chemical composition of the brain in animals were observed by the 30th day of the experiment, which indirectly correlates with some changes in cognitive functions. A neuroprotective effect of ascorbic acid is assumed, but further studies are needed to clarify the potential mechanism of the processes.

Keywords: potassium sorbate; sodium benzoate; ascorbic acid; in vivo modeling; brain; neurotoxicity; cognitive functions; rectangular maze; oxidative stress

Compliance with ethical standards. Date of the meeting of the bioethics commission of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology 02.08.2024 No. 01-02. The studies were carried out in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS N 123), Directive of the European Parliament and of the Council of the European Union 2010/63/EU of 09.22.2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

For citation: Smolyankin D.A., Ryabova Yu.V., Khusnutdinova N.Yu., Kurilov M.V., Karimov D.O., Karimov D.D., Repina E.F., Valova Ya.V., Yakupova T.G., Khmel A.O., Akhmadeev A.R. The effect of a mixture of food additives on the chemical composition of the brain and cognitive functions of experimental animals. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2026; 105(2): 191–199. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-2-191-199> <https://elibrary.ru/abhjzc> (In Russ.)

For correspondence: Denis A. Smolyankin, e-mail: smolyankin.denis@yandex.ru

Contribution: Smolyankin D.A., Ryabova Yu.V. – study concept and design, collection and processing of materials, statistical processing of data, writing, editing; Khusnutdinova N.Yu., Repina E.F., Valova Ya.V., Yakupova T.G., Khmel A.O. – collection and processing of materials, editing; Kurilov M.V. – collection and processing of materials, statistical processing of data, editing; Karimov D.O. – study concept and design, statistical processing of data, writing, editing; Karimov D.D. – collection and processing of materials, statistical processing of data; Akhmadeev A.R. – collection and processing of material. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out using funds from a subsidy for the implementation of a state assignment within the framework of the industry research program of Rosпотребнадзор for 2021–2025. “Scientific substantiation of the national system for ensuring sanitary and epidemiological well-being, managing health risks and improving the quality of life of the population of Russia”, paragraph 6.1.8 “Scientific substantiation of approaches to assessing the toxic effect of xenobiotics based on cellular technologies and model objects”, registration number: 121062100058-8.

Received: February 2, 2025 / Accepted: June 26, 2025 / Published: March 13, 2026

Введение

Комплексная химическая нагрузка, обусловленная загрязнением продуктов питания, питьевой воды, атмосферного воздуха и почвы, является одним из ключевых факторов, влияющих на здоровье населения. В настоящий момент её воздействием охвачено 75,4 млн человек, что составляет 51,6% населения Российской Федерации. Поэтому обеспечение качественной и безопасной пищевой продукцией становится одной из базовых задач, определяющих здоровье общества. Пища может не только способствовать естественной адаптации организма к окружающей среде благодаря содержанию необходимых витаминов и нутриентов, но и быть источником потенциально опасных химических веществ. По данным Роспотребнадзора, в 31 регионе Российской Федерации удельный вес проб продукции, не соответству-

ющей установленным требованиям по физико-химическим показателям, превысил среднероссийский. При анализе пищевых продуктов обнаруживали несоответствие гигиеническим нормативам. В частности, консерванты составляли 17,66% незаявленных веществ, уступая только глютену (18,51%)¹.

Консерванты в пищевых продуктах, применяемые с целью увеличения срока хранения и предотвращения порчи, могут представлять определённые риски для здоровья [1–4]. Бензоат натрия и сорбат калия – наиболее распространённые пищевые консерванты [5].

¹ Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году». https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=27779

Бензоат натрия, являясь антимикробным средством, используется не только в пищевых продуктах [6], но и в фармацевтике для консервации жидких лекарственных средств [7]. ФАО/ВОЗ установила допустимую суточную дозу бензоата натрия в пределах 0–5 мг/кг массы тела [8, 9]. В органическом виде он безопасен, но в синтетической форме, при хроническом воздействии и в высоких концентрациях (до 2119 мг/кг) токсичен [10]. Влияние бензоата натрия на нервную систему и память до конца не изучено. С одной стороны, он может ухудшать память и вызывать окислительный стресс у мышей, снижая уровень глутатиона и повышая уровень малонового диальдегида в мозге [11]. Lin C.H. и соавт. [12] предполагают, что истощение глутатиона, ключевого антиоксиданта ЦНС, усиливает окислительный стресс, что негативно влияет на когнитивные функции и кратковременную память. Лабораторные крысы, получавшие бензоат натрия, демонстрировали тревожноподобное поведение и нарушения моторики. Hoang Y.T. и соавт. [13] указывают на вероятность разрушения ДНК под действием бензоата натрия и связь с развитием болезни Паркинсона и других нейродегенеративных болезней. Исследования указывают на потенциальную связь бензоата натрия с детскими расстройствами поведения, в том числе гиперактивностью [14]. С другой стороны, некоторые исследования рассматривают бензоат натрия как потенциальную дополнительную терапию при шизофрении и рассеянном склерозе [6].

Сорбат калия – широко используемый консервант в пищевой, косметической и фармацевтической отраслях. Будучи калиевой солью сорбиновой кислоты, он не обладает запахом и вкусом, эффективно препятствует росту микроорганизмов, в том числе дрожжей, плесеней и бактерий [15, 16]. Допустимая суточная доза потребления сорбата калия, установленная ЖЕСФА (FAO/WHO), составляет 0–25 мг/кг массы тела [1]. Механизм токсического действия сорбата калия и сорбиновой кислоты на клетки и организмы изучен недостаточно. Однако известно, что высокие дозы (3000 мг/кг/сут) могут оказывать негативное влияние, вызывая изменения структуры белков и окислительный стресс [17].

Антиоксиданты, содержащиеся в пищевых продуктах, представляют собой неоднозначные компоненты. С одной стороны, их положительное влияние на здоровье человека не вызывает сомнений, что подтверждается многочисленными исследованиями [18–20]. С другой стороны, существуют данные, указывающие на противоположный эффект при чрезмерном потреблении пищевых добавок, содержащих антиоксиданты [21]. Например, было установлено, что высокие дозы витаминов Е и А способны усиливать канцерогенез в лёгких [22, 23]. Аскорбиновая кислота, известный и применяемый в пищевой промышленности антиоксидант, нейтрализует активные формы кислорода и азота, защищая ткани от повреждений [24]. Она также способствует функционированию нервной системы, участвуя в синтезе нейромедиаторов [25]. Однако при хроническом переизбытке аскорбиновой кислоты, например, при применении больших доз для профилактики и лечения гиповитаминоза С, респираторных болезней, гриппа и др. могут наблюдаться негативные эффекты, связанные с чрезмерным возбуждением центральной нервной системы [26]. Определение суточной потребности организма в витамине С – сложная задача, поскольку зависит от множества факторов, таких как физиологическое состояние, уровень стресса и наличие болезней [27]. Кроме того, водорастворимая природа аскорбиновой кислоты обуславливает её быстрое выведение из организма с потом и мочой, следовательно, риск передозировки данного витамина с широким спектром действия относительно невелик [28].

В рационе человека часто присутствует комбинация различных пищевых добавок [29]. Процессы взаимодействия пищевых добавок представляют потенциальную опасность для здоровья, особенно при превышении допустимых концентраций компонентов смесей. Важно учитывать, что ком-

бинации пищевых добавок могут усиливать токсические эффекты [30–32]. Например, в некоторых напитках, содержащих бензоат натрия и аскорбиновую кислоту, возможно образование бензола, известного канцерогена [33, 34]. Исследования также показали, что совместное применение бензоата натрия и аскорбиновой кислоты может негативно влиять на структуру мозжечка [14]. Более того, в присутствии железа (II) окисленный сорбат калия может реагировать с аскорбиновой кислотой, образуя мутагенные соединения, повреждающие ДНК.

С учётом вышеизложенного целью настоящего исследования было изучение влияния повышенных доз бензоата натрия, сорбата калия и аскорбиновой кислоты на когнитивные функции белых лабораторных крыс в условиях прямоугольного лабиринта, в том числе с учётом способности организма животных к восстановлению после воздействия данной смеси.

Материалы и методы

Животных содержали в виварии экспериментальной клиники лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» в стандартных условиях: температура воздуха плюс 20–25 °С, влажность 30–70%, 12-часовой световой режим (08:00–20:00). Лабораторные грызуны имели свободный доступ к сбалансированному гранулированному корму и воде (*ad libitum*), в исследование допускались только половозрелые здоровые интактные особи.

Содержание, питание, уход за животными в условиях виварии, выведение их из эксперимента соответствовали требованиям законодательства Российской Федерации в отношении обращения с лабораторными животными, Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивы Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей. Эксперимент планировали с учётом рекомендаций, разработанных для улучшения качества исследований, связанных с использованием животных (ARRIVE guidelines). Настоящее исследование было одобрено биоэтическим комитетом ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», протокол № 01–02 от 08.02.2024 г.

Для моделирования комплексного воздействия смеси пищевых добавок были выбраны в качестве наиболее распространённых консервантов кислоты аскорбиновая (АК) (CAS 50-81-7, Panreac, Испания), сорбиновая (СК) (CAS 24634-61-5, Shandong kunda biotechnologyco, LTD, Китай) и бензойная (далее – БК) (CAS 532-32-1, Emerald Kalama, Нидерланды). Дозировки и схема введения были определены на основе предварительных исследований и пилотных экспериментов, а также сведений о максимальной допустимой концентрации (МДК) данных веществ в пищевых продуктах, которая устанавливается ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции»².

Для оценки изменений химического состава головного мозга при воздействии смеси пищевых добавок были использованы 60 беспородных белых мышей (возраст 8–10 нед, масса тела на начало исследования 18–20 г, разброс по массе тела не превышал 20%). Выбор модельных животных был обусловлен данными литературы³ [35, 36], относительной генетической однородностью и схожестью физиологии и метаболизма мышей с человеческими [37]. Молодые здоровые половозрелые животные были случайным образом распределены на экспериментальные и контрольную группы. Животным экспериментальных групп вводили ежедневно перорально с помощью металлического зонда смесь

² Технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011).

³ National Research Council. (2020). Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Academies Press.

пищевых добавок в виде водных растворов кислот: аскорбиновой в дозе 6 мг/кг м. т., сорбиновой – 25 мг/кг м. т., 250 мг/кг м. т. и 2500 мг/кг м. т.; бензойной – 5 мг/кг м. т., 50 мг/кг м. т. и 500 мг/кг м. т. Контрольная группа получала дистиллированную воду в эквивалентном объеме. Определение концентрации консервантов в головном мозге животных проводили после эвтаназии методом декапитации в следующие временные точки, каждый раз у шести животных в группе: через 3 ч, а также на 5-е, 12-е, 17-е и 30-е сутки эксперимента. Образцы головного мозга отбирали для определения концентрации аскорбиновой кислоты и консервантов методом капиллярного электрофореза с использованием системы «Капель-105М» (ГК «Люмэкс», Россия). Материал подвергали экстракции в фарфоровых ступках с последующим десятикратным разбавлением; после отбирали 1 мл вытяжки, центрифугировали в течение 5 мин при 5000 об./мин и собирали надосадочную жидкость. Затем надосадочную жидкость разбавляли и повторно центрифугировали. Полученный образец вводили в кварцевый капилляр системы капиллярного электрофореза. К капилляру прикладывали напряжение до 30 кВ. Для обработки и анализа полученных данных использовали программное обеспечение «Эльфран» (ГК «Люмэкс», Россия). В результате анализа были получены электрофореграммы, на которых проводили идентификацию и разметку пиков, соответствующих определяемым компонентам, и рассчитывали их концентрации.

Для оценки измененной когнитивной функции под воздействием смеси пищевых добавок были использованы беспородные белые крысы обоих полов ($n = 28$, возраст 12–14 нед, масса тела на начало исследования 200–220 г, разброс по массе тела не превышал 20%). Выбор модельных объектов был обусловлен высокой чувствительностью крыс к различным воздействиям, способным нарушать когнитивные функции [38]. Здоровые особи мужского и женского пола были случайным образом разделены на две группы (контрольную и опытную) по 14 животных (7 самцов и 7 самок) в каждой.

В течение экспериментального периода (11 нед, 5 дней в неделю, всего 55 введений) животным опытной группы перорально вводили через желудочный зонд смесь пищевых добавок в виде водных растворов бензоата натрия в дозе 50 мг/кг м. т., сорбата калия в дозе 250 мг/кг м. т. и аскорбиновой кислоты в дозе 6 мг/кг м. т. Контрольная группа получала эквивалентный объем дистиллированной воды.

Влияние смеси пищевых добавок на когнитивные функции крыс оценивали с помощью метода «прямоугольный лабиринт». Экспериментальная установка представляет собой прямоугольную конструкцию с крышкой, состоящей из двух створок, закрытых решёткой. Такая конфигурация минимизирует непосредственный контакт экспериментатора с животным. Внутреннее пространство лабиринта разделено непрозрачными металлическими пластинами с прорезами, образующими сеть сложных извилистых коридоров. В конце каждого коридора животное либо сталкивается с тупиком, либо достигает центральной зоны, где расположена кормушка с пищевой приманкой (кусочки окорока массой 1 г). Расположение окружающих предметов и источника света вокруг лабиринта фиксировалось на протяжении всего эксперимента, что способствовало снижению уровня эмоционального стресса у животных. Обучение проводили в течение периода воздействия смеси пищевых добавок дважды в неделю (всего 11 раз). При обучении у животных формировалась «когнитивная карта» – ментальная модель лабиринта, которая служила основой для принятия решений о маршруте движения. Постепенно, опираясь на эту внутреннюю «карту», крысы оптимизировали своё поведение, выбирая наиболее эффективные пути к пищевому подкреплению. После 11 эпизодов обучения животные всех групп переходили к 14-дневному этапу восстановления, в течение которого прекращались любые манипуляции, в том числе внутрижелудочное введение пищевых добавок и обучение в лабиринте. Фиксировалось индивидуальное время (в се-

кундах), затраченное каждой крысой на прохождение лабиринта, – всего 13 эпизодов.

Для статистической обработки данных применялся пакет IBM SPSS Statistics 21 (IBM, США). Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Сравнение групп осуществлялось при помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки ($M \pm m$). Уровень значимости (p) был установлен на уровне 0,05.

Результаты

Результаты исследования влияния смеси пищевых добавок на химический состав головного мозга животных представлены на рис. 1. Изменения химического состава головного мозга при воздействии аскорбиновой, сорбиновой и бензойной кислот в дозах 6; 25 и 5 мг/кг массы тела соответственно приведено на рис. 1, а. Результаты анализа содержания аскорбиновой кислоты в головном мозге выявили статистически значимые различия между группами ($F = 69,648$; $p = 0,001$). На 30-е сутки эксперимента у животных, получавших смесь добавок, наблюдалось резкое увеличение концентрации АК ($281,767 \pm 16,6337$ мг/дм³) в отличие от других групп ($p = 0,001$). Анализ содержания сорбиновой кислоты в головном мозге также показал статистически значимые различия между группами ($F = 63,896$; $p = 0,001$). В контрольной группе СК не была обнаружена. Максимальная концентрация СК ($111,35 \pm 11,5961$ мг/дм³) была зафиксирована на 5-е сутки эксперимента. Статистически значимые различия были выявлены между контрольной группой и группами, получавшими консерванты в течение 3 ч ($p = 0,001$), 5 дней ($p = 0,035$), 17 дней ($p = 0,012$) и 30 дней ($p = 0,001$). Однофакторный дисперсионный анализ показал статистически значимые различия между группами животных по содержанию бензойной кислоты в головном мозге ($F = 20,459$; $p = 0,001$). Максимальная концентрация ($96,475 \pm 2,3510$ мг/дм³) была зафиксирована через 12 дней после начала приёма смеси добавок ($p = 0,001$ с группой контроля).

Изменения химического состава головного мозга при воздействии аскорбиновой, сорбиновой и бензойной кислот в дозах 6; 250 и 50 мг/кг массы тела соответственно отражены на рис. 1, б. Анализ концентрации аскорбиновой кислоты в головном мозге крыс выявил статистически значимые различия между группами ($F = 102,586$; $p = 0,001$). Наибольшая концентрация ($246,1 \pm 14,4863$ мг/дм³) была зафиксирована у животных, получавших смесь добавок в течение 30 дней. Статистически значимые различия наблюдались между контрольной группой и группами, получавшими смесь в течение 3 ч ($p = 0,049$), 5 дней ($p = 0,003$) и 30 дней ($p = 0,001$). Содержание сорбиновой кислоты в головном мозге крыс также демонстрировало статистически значимые различия между группами ($F = 5,471$; $p = 0,002$). Контрольная группа статистически значимо отличалась от групп, получавших добавки в течение 5 дней ($p = 0,018$), 17 дней ($p = 0,019$) и 30 дней ($p = 0,001$). Максимальная концентрация СК ($125,2 \pm 58,8647$ мг/дм³) была зафиксирована у животных, получавших смесь в течение 12 дней. Были обнаружены статистически значимые различия между группами животных по содержанию бензойной кислоты в головном мозге (БК) ($F = 17,209$; $p = 0,001$). Наибольшая концентрация БК ($188,4 \pm 45,8593$ мг/дм³) наблюдалась у животных, получавших смесь в течение 12 дней. Концентрация БК у животных группы, получавшей смесь в течение 30 дней ($8,7 \pm 1,5447$ мг/дм³), статистически значимо отличалась от контрольной ($p = 0,036$).

Результаты воздействия смеси пищевых добавок (аскорбиновая, сорбиновая и бензойная кислоты в дозах 6; 2500 и 500 мг/кг массы тела соответственно) на химический состав головного мозга животных отражены на рис. 1, в. Анализ концентрации аскорбиновой кислоты в головном мозге

Original article

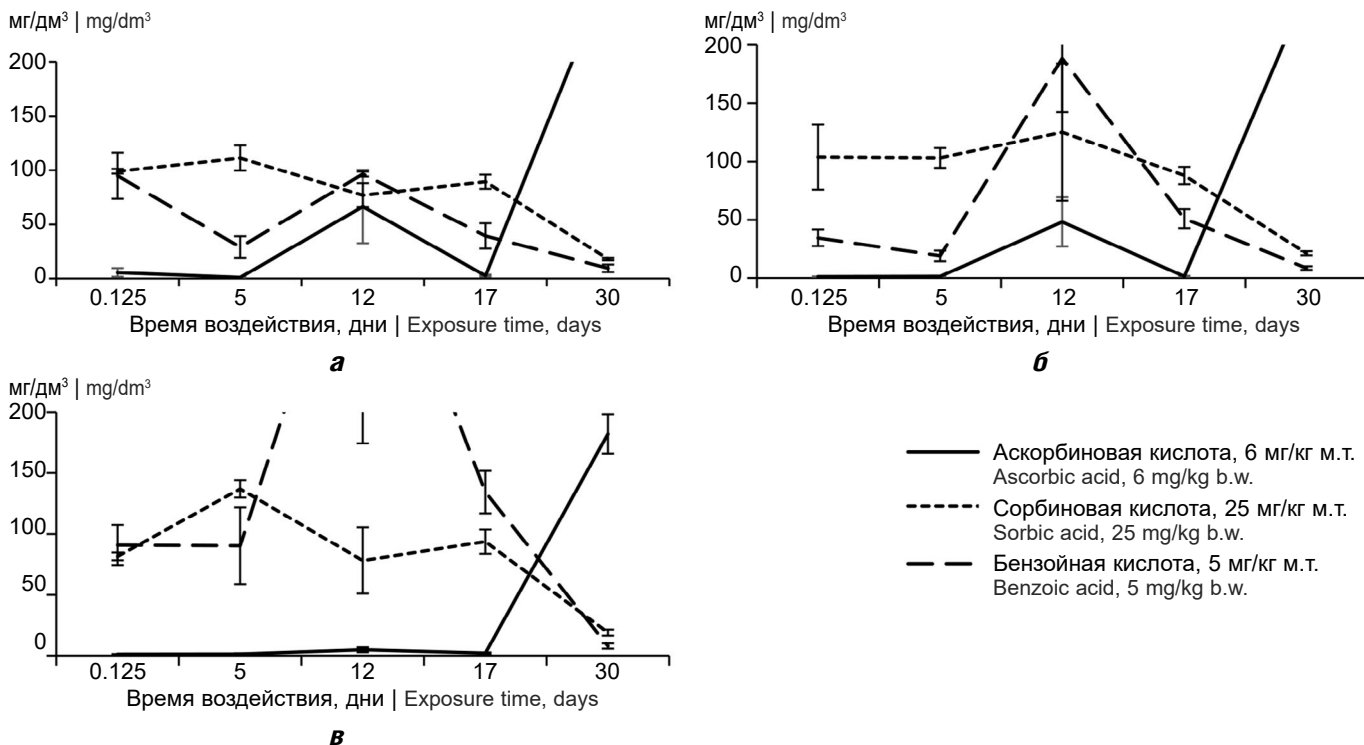


Рис. 1. Средняя концентрация в головном мозге животных аскорбиновой, сорбиновой и бензойной кислот при разных дозах (мг/дм³). По оси ординат на каждом графике представлена концентрация исследуемого вещества (мг/дм³), по оси абсцисс расположены экспериментальные группы по времени воздействия, в днях.

Fig. 1. Average concentration of ascorbic, sorbic, and benzoic acid in the brain of animals at different dose levels, mg/dm³. The ordinate axis of each graph shows the concentration of the substance being studied, mg/dm³, and the abscissa axis shows the experimental groups by exposure time, in days.

животных выявил статистически значимые различия между группами ($F = 84,567; p = 0,001$). Наибольшая концентрация ($182,1 \pm 16,2555$ мг/дм³) была зафиксирована у животных, получавших смесь добавок в течение 30 дней. Статистически значимые различия были обнаружены между контрольной группой и группами, получавшими смесь в течение 3 ч ($p = 0,047$) и 30 дней ($p = 0,001$). Содержание СК в головном мозге животных также имело статистически значимые различия между группами ($F = 25,328; p = 0,001$). Максимальная концентрация СК ($136,975 \pm 7,1251$ мг/дм³) была выявлена у животных, получавших смесь добавок в течение 5 дней. Контрольная группа статистически значимо отлича-

лась от групп, получавших добавки в течение 3 ч ($p = 0,002$), 5 дней ($p = 0,005$), 17 дней ($p = 0,038$) и 30 дней ($p = 0,008$). Анализ концентрации БК в головном мозге животных показал статистически значимые различия между группами ($F = 3,32; p = 0,021$). Наибольшая концентрация БК ($397,675 \pm 223,317$ мг/дм³) была зафиксирована у животных, получавших смесь добавок в течение 12 дней.

Влияние смеси пищевых добавок на когнитивные функции крыс представлено на рис. 2. В первый условный день обучения (УДО) среднее время прохождения лабиринта самками опытной группы было на 34,1% меньше, а самцами – на 29% меньше, чем у соответствующих животных контроль-

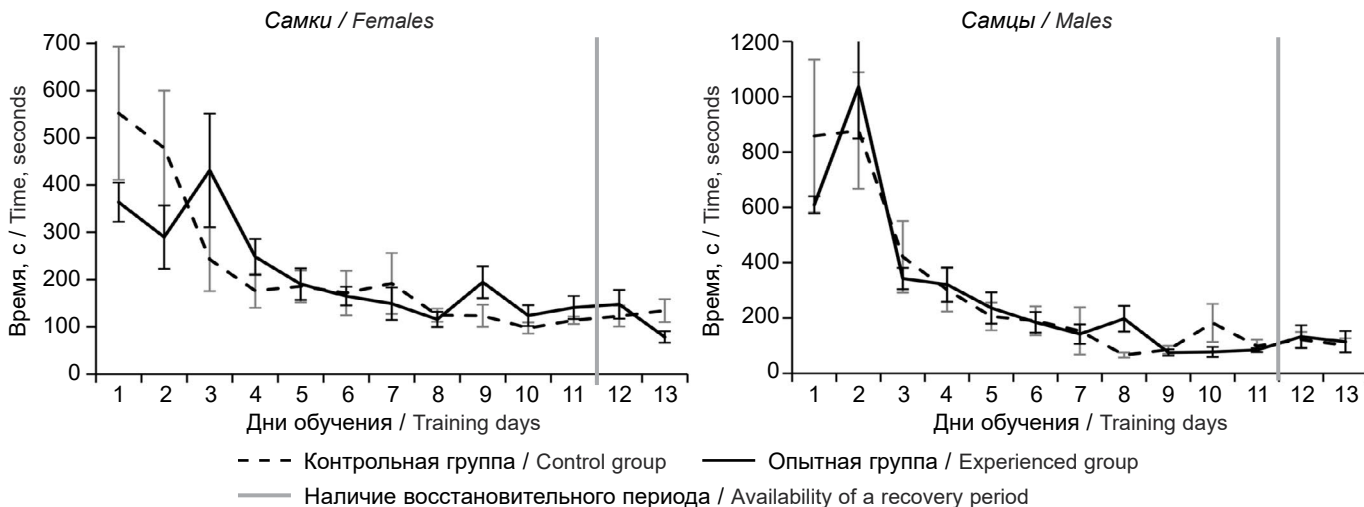


Рис. 2. Динамика изменения среднего времени прохождения прямоугольного лабиринта (в секундах) экспериментальными животными.

Fig. 2. Trend in changes in the average time of passing a rectangular maze (in seconds) by experimental animals.

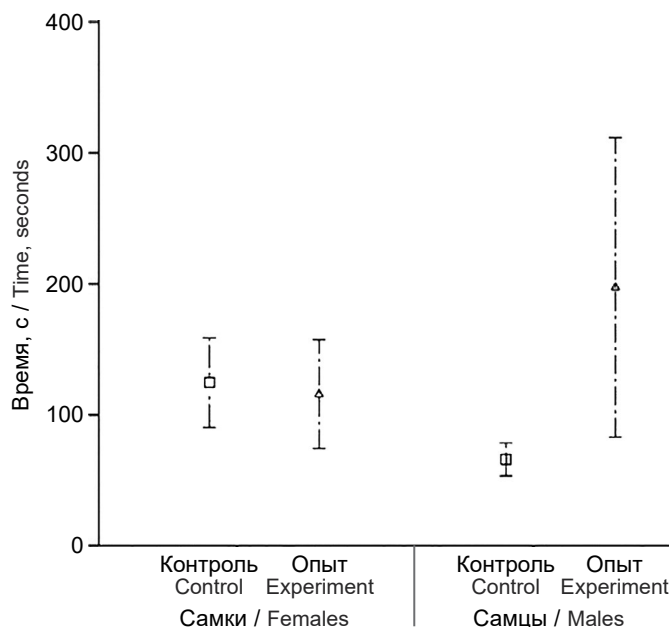


Рис. 3. Среднее время, затраченное экспериментальными животными в 8-й условный день обучения на прохождение прямоугольного лабиринта.

Fig. 3. Average time spent on the 8th conventional training day on passing the rectangular maze by experimental animals.

ных групп. На 4-й и 5-й УДО в опытной группе наблюдалась тенденция к увеличению времени прохождения лабиринта. В этот период самки затрачивали на достижение центральной зоны лабиринта на 40,6 и 2,6% больше времени соответственно по сравнению с контрольной группой. Аналогичная динамика была зафиксирована у самцов: прирост показателя составил 6,1 и 14,8% соответственно. К середине периода обучения, на 6–7-й УДО, предположительно под влиянием перорального введения водного раствора бензоата натрия, сорбата калия и аскорбиновой кислоты, наблюдалось улучшение одного из ключевых показателей долговременной памяти – времени прохождения лабиринта. Однако статистически значимых различий между контрольной и опытной группами как у самок, так и у самцов не выявлено ($p > 0,05$). По завершении 14-дневного периода восстановления, на 12-й УДО, были зафиксированы следующие результаты. У крыс обоих полов опытной группы наблюдалось некоторое снижение (на 20,2% у самок и 8,6% у самцов) способности быстро достигать пищевой награды в центральной зоне лабиринта по сравнению с контрольной группой. На 13-й УДО у самцов опытной группы, получавших перорально смесь пищевых добавок в повышенных дозах, отмечалось дальнейшее ухудшение показателей памяти и обучения, выразившееся в увеличении времени прохождения теста на 12,5%. Параллельно самки опытной группы продемонстрировали с учётом 14-дневного перерыва в режиме введения добавок наилучшие результаты в решении когнитивной задачи в прямоугольном лабиринте: исследуемый параметр улучшился на 41,5% по сравнению с контрольной группой.

Интересно, что на 8-й условный день обучения среднее время прохождения прямоугольного лабиринта существенно различалось для самцов и самок (рис. 3). Кроме того, отмечены статистически значимые различия между группами подопытных животных мужского пола ($p = 0,026$).

Обсуждение

Наблюдаемые изменения химического состава головного мозга экспериментальных животных, с учётом нескольких доз каждого из консервантов и различного времени воздей-

ствия смеси пищевых добавок (аскорбиновой, сорбиновой и бензойной кислот), указывают на сложные процессы метаболизма и распределения данных веществ в нервной ткани (см. рис. 1). На наш взгляд, резкое повышение концентрации аскорбиновой кислоты в головном мозге животных, получавших смесь добавок в течение 30 дней, может быть связано с накоплением витамина С в нейронах и свидетельствует о возможном влиянии длительности воздействия на процессы кумуляции АК в органе. Максимальная концентрация СК в головном мозге, обнаруженная у животных после 5 дней воздействия, может быть обусловлена быстрым всасыванием и накоплением консерванта в нервной ткани (показано, что эффект проявляется уже через 3 ч после введения смеси). Наибольшая концентрация БК в головном мозге, зафиксированная после 12 дней эксперимента, объясняется, по нашему мнению, более медленной кинетикой её распределения и метаболизма в сравнении с сорбиновой кислотой.

Ключевыми когнитивными функциями человека, поддающимися моделированию на животных, являются обучение и память [39]. В рамках настоящего исследования динамика изменения времени прохождения прямоугольного лабиринта служила показателем оценки процессов обучения и памяти у подопытных крыс.

В 1-й день обучения экспериментальные крысы обоего пола, получавшие перорально смесь пищевых добавок, продемонстрировали более быструю и лёгкую адаптацию к условиям прямоугольного лабиринта по сравнению с контрольной группой (см. рис. 2). Согласно исследованиям Piper J.D. и соавт. [5], некоторые консерванты, в частности бензоат натрия, способны быстро преодолевать гематоэнцефалический барьер и привлекают внимание исследователей как потенциальное средство терапии некоторых нарушений головного мозга. Более того, Matsuura A. и соавт. [40] в своих экспериментах обнаружили, что на начальном этапе введения бензоат натрия снижает выраженность ряда поведенческих нарушений у животных.

Данные, полученные на 4–5-й день эксперимента, свидетельствуют о возможном снижении пространственной памяти у подопытных крыс на фоне перорального приёма пищевых добавок. По мнению Gaug H. и соавт. [10] и Helal и соавт. [41], кумулятивные эффекты компонентов смеси, зависящие от дозы, могут быть связаны с различными нарушениями, включая функции обучения. Согласно литературным данным, некоторые пищевые добавки, исследованные в настоящем эксперименте, способствуют развитию нейрокогнитивных функций и снижению выраженности симптомов у пациентов на ранних стадиях болезни Альцгеймера (БА) или хронической шизофрении [42].

К середине периода обучения (6–7-й день) у самок и самцов в опытной группе были отмечены изменения в поведении: повышенная двигательная активность, возбудимость и агрессивность по отношению к другим особям. Проявления тревожноподобного поведения, зафиксированные у экспериментальных животных, согласуются с результатами ранее опубликованных исследований на грызунах [14]. Существует гипотеза о связи тревоги с оксидативным стрессом, который может быть спровоцирован чрезмерным потреблением пищевых добавок [43].

Важно отметить, что интенсивный оксидативный стресс является одним из ключевых факторов, способствующих нарушению когнитивных функций [44]. Действительно, на 8-й УДО время прохождения прямоугольного лабиринта самцами опытной группы было достоверно выше в 3 раза ($p = 0,026$) по сравнению с контрольной группой (см. рис. 3). Мы предполагаем, что в данном случае нарушение памяти и обучения может быть обусловлено усилением продукции свободных радикалов в мозге подопытных крыс, вызванным длительным пероральным введением повышенных доз пищевых добавок. Аналогичным образом, с учётом половых различий, можно объяснить наблюдаемую тенденцию к ухудшению когнитивных функций у самок опытной группы

на 9-й, 10-й и 11-й УДО, когда исследуемый параметр увеличивался на 57,5; 27,2 и 23,8% соответственно по сравнению с контрольной группой. Наши выводы согласуются с результатами исследований ряда авторов [45, 46].

Связь воздействия водного раствора бензоата натрия, сорбата калия и аскорбиновой кислоты на экспериментальных животных и наблюдаемыми неблагоприятными поведенческими эффектами может быть объяснена различными гипотезами. Помимо хорошо изученного механизма окислительного стресса, важную роль может играть дефицит цинка. Исследования показали, что пищевые добавки способны вызывать снижение уровня цинка в головном мозге мышей [47]. Недостаток цинка в свою очередь ассоциируется с нарушениями когнитивных и моторных функций, а также с развитием депрессии, тревожности и симптомов, характерных для синдрома дефицита внимания и гиперактивности [48].

Одновременно в процессе детоксикации бензоата натрия в печени происходит его конъюгация с глицином. Известно, что низкий уровень глицина может приводить к истощению глутамата, являющегося предшественником двух ключевых нейромедиаторов: глутамата (возбуждающего) и гамма-аминомасляной кислоты (тормозного). Помимо роли в нейротрансмиссии, эти нейромедиаторы выступают в качестве альтернативных метаболических субстратов, обеспечивая взаимодействие между астроцитами и нейронами и участвуя таким образом в когнитивных процессах. Более того, снижение уровня глицина может провоцировать тревожноподобное поведение у животных [49].

Предполагается, что влияние водного раствора пищевых добавок на память и обучение у экспериментальных животных обусловлено сложным двойственным механизмом, сочетающим защитные и токсические эффекты, связанные с антиоксидантной защитой и окислительным стрессом. С одной стороны, бензоат натрия и сорбат калия в дозах 50 и 250 мг/кг соответственно могут индуцировать увеличение уровня свободных радикалов и дефицит глицина, что негативно сказывается на нейрорхимических процессах в мозге грызунов [50]. С другой стороны, аскорбиновая кислота, мощный антиоксидант, в дозе 6 мг/кг защищает ткани от повреждения пероксильными радикалами и способствует восстановлению нервной системы, участвуя в преобразовании аминокислот в нейромедиаторы [51, 52], что в свою очередь может улучшать когнитивные функции. В то же время было отмечено, что субхроническое воздействие данной смеси пищевых добавок оказывало положительный ноотропный

эффект на модельных животных, особенно на самок крыс. Это проявлялось в более быстрой адаптации к условиям эксперимента, улучшении функции долговременной памяти и сокращении времени прохождения прямоугольного лабиринта. Важно отметить, что улучшенные показатели обучения сохранялись у самок и в фазе восстановления (14 дней). Представленная гипотеза о двойственном нейротропном-нейротоксическом механизме действия пищевых добавок на живые организмы согласуется с выводами ряда исследований [53–55].

Ограничения исследования. Исследование проведено однократно на двух видах лабораторных грызунов. Результаты, полученные на крысах и мышах, не всегда могут быть напрямую перенесены на человека.

Заключение

Изученная в настоящем исследовании смесь пищевых добавок оказывает влияние на химический состав головного мозга экспериментальных животных: накопление аскорбиновой кислоты в головном мозге наблюдалось преимущественно к 30-м суткам эксперимента, при этом средняя концентрация зависела от дозы изучаемых консервантов в смеси; до 12-х суток эксперимента определялось накопление сорбиновой кислоты, а резкое снижение её концентрации — к 30-м суткам. Содержание бензойной кислоты в головном мозге мышей после претерпело значительные изменения к 30-м суткам эксперимента — наблюдалось экстремальное падение концентрации.

Смесь бензоата натрия в дозе 50 мг/кг м. т., сорбата калия в дозе 250 мг/кг м. т. и аскорбиновой кислоты в дозе 6 мг/кг м. т. влияет на когнитивную деятельность лабораторных крыс, вероятно, оказывая как нейротоксическое, так и нейротропное действие (последнее, предположительно, ввиду определённых свойств АК) в различных структурах головного мозга.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о неоднозначности влияния смеси бензоата натрия, сорбата калия и аскорбиновой кислоты в повышенных дозах на когнитивные функции экспериментальных животных. С учётом высокой частоты нарушений функции обучения и расстройств памяти в клинической практике на фоне широкого потребления населением консервантов в составе продуктов питания изучение механизмов влияния пищевых добавок на живые организмы по-прежнему актуально и требует дальнейших углублённых исследований.

Литература

(п.п. 1–25, 27–54 см. References)

26. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
27. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
28. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
29. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
30. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
31. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
32. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
33. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
34. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
35. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
36. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
37. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
38. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
39. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
40. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
41. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
42. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
43. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
44. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
45. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
46. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
47. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
48. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
49. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
50. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
51. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
52. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
53. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
54. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>
55. Авдеева О.И., Карачинская И.В., Абрашова Т.В., Драй Р.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Изучение токсических эффектов высоких доз аскорбиновой кислоты. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgmt>

References

1. Dehghan P., Mohammadi A., Mohammadzadeh-Aghdash H., Ezzati Nazhad Dolatabadi J. Pharmacokinetic and toxicological aspects of potassium sorbate food additive and its constituents. *Trends Food Sci. Technol.* 2018; 80: 123–30. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.07.012>
2. Fathi F., Ezzati Nazhad Dolatabadi J., Rashidi M.R., Omidi Y. Kinetic studies of bovine serum albumin interaction with PG and TBHQ using surface plasmon resonance. *Int. J. Biol. Macromol.* 2016; 91: 1045–50. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.06.054>
3. Yang W., Wu Z., Huang Z.Y., Miao X. Preservation of orange juice using propolis. *J. Food Sci. Technol.* 2017; 54(11): 3375–83. <https://doi.org/10.1007/s13197-017-2754-x>
4. Helal E.G., El-Sayed R.A., El-Gamal M.S. Assessment of the physiological changes induced by sodium nitrite, annatto or mono sodium glutamate in male albino rats. *Egypt. J. Hosp. Med.* 2017; 67(1): 330–5.
5. 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. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2017; 16(5): 868–80. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12284>
6. Kehinde O.S., Christianah O.I., Oyetunji O.A. Ascorbic acid and sodium benzoate synergistically aggravates testicular dysfunction in adult Wistar rats. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2018; 10(1): 39–46.
7. Mahmoud G.S., Sayed S.A., Abdelmawla S.N., Amer M.A. Positive effects of systemic sodium benzoate and olanzapine treatment on activities of daily life, spatial learning and working memory in ketamine-induced rat model of schizophrenia. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2019; 11(2): 21–30.
8. Beezhold B.L., Johnston C.S., Nocht K.A. Sodium benzoate-rich beverage consumption is associated with increased reporting of ADHD symptoms in college students: a pilot investigation. *J. Atten. Disord.* 2014; 18(3): 236–41. <https://doi.org/10.1177/1087054712443156>
9. Helal E.G., Abdelaziz M.A., EL-Shenawe N.S. Adverse effects of two kinds of food additive mixtures (Sodium benzoate+Monosodium glutamate, Monosodium glutamate+Chlorophyllin and Sodium benzoate+Chlorophyllin)

- on some physiological parameters in male albino rats. *Egypt. J. Hosp. Med.* 2019; 75(4): 2736–44.
10. Gaur H., Purushothaman S., Pullaguri N., Bhargava Y., Bhargava A. Sodium benzoate induced developmental defects, oxidative stress and anxiety-like behaviour in zebrafish larva. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018; 502(3): 364–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.05.171>
 11. Khoshnoud M.J., Siavashpour A., Bakshizadeh M., Rashedinia M. Effects of sodium benzoate, a commonly used food preservative, on learning, memory, and oxidative stress in brain of mice. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2018; 32(2): e22022. <https://doi.org/10.1002/jbt.22022>
 12. Lin C.H., Chen P.K., Chang Y.C., Chuo L.J., Chen Y.S., Tsai G.E., et al. Benzoate, a D-amino acid oxidase inhibitor, for the treatment of early-phase Alzheimer disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biol. Psychiatry.* 2014; 75(9): 678–85. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.010>
 13. Hoang Y.T., Vu A.T. Sodium benzoate and potassium sorbate in processed meat products collected in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Int. J. Adv. Sci. Eng. Inf. Technol.* 2016; 6(4): 477–82.
 14. Noorafshan A., Erfanizadeh M., Karbalay-Doust S. Sodium benzoate, a food preservative, induces anxiety and motor impairment in rats. *Neurosciences (Riyadh)*. 2014; 19(1): 24–8.
 15. Hasson A. The effect of induced oxidative stress by short and long-terms exposure to potassium sorbate (E202) as a food additive on the female reproductive system of Wistar rats. *Int. J. Pharm. Res.* 2020; 12: 1407–22. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.SP2.167>
 16. Hussain S., Riaz A., Ali M., Ullah N., Hussain N. Quality assessment of sweet cherry (*Prunus avium*) juice treated with different chemical preservatives. *J. Food Process Technol.* 2019; 10(786): 2.
 17. Taghavi F., Habibi-Rezaei M., Bohlooli M., Farhadi M., Goodarzi M., Movaghati S., et al. Antiamyloidogenic effects of ellagic acid on human serum albumin fibril formation induced by potassium sorbate and glucose. *J. Mol. Recognit.* 2016; 29(12): 611–8. <https://doi.org/10.1002/jmr.2560>
 18. Gulcin I. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Arch. Toxicol.* 2020; 94(3): 651–715. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02689-3>
 19. Rahaman M.M., Hossain R., Herrera-Bravo J., Islam M.T., Atolani O., Adeyemi O.S., et al. Natural antioxidants from some fruits, seeds, foods, natural products, and associated health benefits: An update. *Food Sci. Nutr.* 2023; 11(4): 1657–70. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3217>
 20. Martemucci G., Portincasa P., Di Ciaula A., Mariano M., Centonze V., D'Alessandro A.G. Oxidative stress, aging, antioxidant supplementation and their impact on human health: An overview. *Mech. Ageing Dev.* 2022; 206: 111707. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111707>
 21. Bjelakovic G., Nikolova D., Gludc C. Antioxidant supplements and mortality. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2014; 17(1): 40–4. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000009>
 22. Al Joudi F.S. Adverse effects of excessive antioxidant supplements and their underlying mechanisms. *J. Aging Res. Clin. Pract.* 2013; 2(4): 339–45.
 23. Harvie M. Nutritional supplements and cancer: potential benefits and proven harms. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* 2014; e478–86. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2014.34.e478
 24. Shahid M., Alwan N.A., Al-Masoudi E.A. A study of toxic effect of sodium benzoate, vit. C alone and their combination on reproductive functions of adult male rabbits. *Basrah J. Vet. Res.* 2018; 17(3): 533–43.
 25. Onaolapo A.Y., Onaolapo O.J. Neuroprotection induced by ascorbic acid. In: *Natural Molecules in Neuroprotection and Neurotoxicity*. Academic Press: 2024: 1263–88.
 26. Avdeeva O.I., Karachinskaya I.V., Abrashova T.V., Dray R.V., Makarova M.N., Makarov V.G., et al. Toxicological study of ascorbic acid high doses. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina.* 2011; (1): 40–4. <https://elibrary.ru/rymgtv> (in Russian)
 27. Doseděl M., Jirkovský E., Macáková K., Krčmová L.K., Javorská L., Pourová J., et al. Vitamin C-sources, physiological role, kinetics, deficiency, use, toxicity, and determination. *Nutrients.* 2021; 13(2): 615. <https://doi.org/10.3390/nu13020615>
 28. Gegotek A., Skrzydlewska E. Ascorbic acid as antioxidant. *Vitam. Horm.* 2023; 121: 247–70. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2022.10.008>
 29. Helal E.G., Mustafa R.A., Mohamed A., El-Gamal M.S. Adverse effects of two kinds of food additive mixtures (flavor enhancer, food preservative or food coloring agent) on physiological parameters in young male albino rats. *Egypt. J. Hosp. Med.* 2017; 67(1): 344–51. <https://doi.org/10.12816/0036646>
 30. Radwan E.H., Elghazaly M.M., Hussein H.K., Abdel Aziz K.K., Barakat A.I. Adverse effect of mixture of food additives on some biochemical parameters in male albino rats. *J. Adv. Biol.* 2020; 13: 1–13. <https://doi.org/10.24297/jab.v13i.8555>
 31. Nzeh B.C., Chiegboka N.A., Nwyanwu C.E., Asiwe E.S. Inhibitory and interactive effects of mixtures of chemical preservatives against food spoilage bacteria. *Eur. J. Biomed.* 2019; 6(11): 264–74.
 32. Oladapo A., Akinyosoye F.A., Abiodun O.A. The inhibitory effect of different chemical food preservatives on the growth of selected food borne pathogenic bacteria. *Afr. J. Microbiol. Res.* 2014; 8(14): 1510–5. <https://doi.org/10.5897/AJMR2013.6370>
 33. Heshmati A., Ghadimi S., Mousavi Khaneghah A., Barba F.J., Lorenzo J.M., Nazemi F., et al. Risk assessment of benzene in food samples of Iran's market. *Food Chem. Toxicol.* 2018; 114: 278–84. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.02.043>
 34. Khodaei F., Kholghipour H., Hosseinzadeh M., Rashedinia M. Effect of sodium benzoate on liver and kidney lipid peroxidation and antioxidant enzymes in mice. *J. Rep. Pharm. Sci.* 2019; 8(2): 217. https://doi.org/10.4103/jrtps.JRTPS.68_18
 35. Hömberg H., Pohl T. Neurotrophins in neurodevelopmental conditions: How mouse models of de novo mutations can help us link synaptic function to social behavior. *Neural Signal.* 2022; 6(2): NS20210030. <https://doi.org/10.1042/NS20210030>
 36. DeGrazia, D., Beauchamp T.L. Beyond the 3 Rs to a more comprehensive framework of principles for animal research ethics. *ILAR J.* 2021; 60(3): 308–17. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilz011>
 37. Barrington W.T., Wulfridge P., Wells A.E., Rojas C.M., Howe S.Y.F., Perry A., et al. Improving metabolic health through precision dietetics in mice. *Genetics.* 2018; 208(1): 399–417. <https://doi.org/10.15389/genetics.117.300536>
 38. Huang W., Lin Z., Sun A., Deng J.M., Manyande A., Xiang H., et al. The role of gut microbiota in diabetic peripheral neuropathy rats with cognitive dysfunction. *Front. Microbiol.* 2023; 14: 1156591. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1156591>
 39. Bick S.K., Eskandar E.N. Neuromodulation for restoring memory. *Neurosurg. Focus.* 2016; 40(5): E5. <https://doi.org/10.3171/2016.3.FOCUS162>
 40. Matsuura A., Fujita Y., Iyo M., Hashimoto K. Effects of sodium benzoate on pre-pulse inhibition deficits and hyperlocomotion in mice after administration of phencyclidine. *Acta Neuropsychiatr.* 2015; 27(3): 159–67. <https://doi.org/10.1017/neu.2015.1>
 41. Helal E., Barayan A., Abdelaziz M., El-Shnawe N. Adverse effects of mono sodium glutamate, sodium benzoate and chlorophyllins on some physiological parameters in male albino rats. *Egypt. J. Hosp. Med.* 2019; 74(8): 1857–64. <https://doi.org/10.21608/ejhm.2019.28865>
 42. Lane H.Y., Lin C.H., Green M.F., Hellemann G., Huang C.C., Chen P.W., et al. Add-on treatment of benzoate for schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of D-amino acid oxidase inhibitor. *JAMA Psychiatry.* 2013; 70(12): 1267–75. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.2159>
 43. Hovatta I., Tennant R.S., Helton R., Marr R.A., Singer O., Redwine J.M., et al. Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice. *Nature.* 2005; 438(7068): 662–6. <https://doi.org/10.1038/nature04250>
 44. Sepehri H., Hojati A., Safari R. Effect of bitter melon on spatial memory of rats receiving a high-fat diet. *J. Exp. Pharmacol.* 2019; 11: 115–9. <https://doi.org/10.2147/JEP.S231260>
 45. Zhang X., Dong F., Ren J., Driscoll M.J., Culver B. High dietary fat induces NADPH oxidase-associated oxidative stress and inflammation in rat cerebral cortex. *Exp. Neurol.* 2005; 191(2): 318–25. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.10.011>
 46. Souza C.G., Moreira J.D., Siqueira I.R., Pereira A.G., Rieger D.K., Souza D.O., et al. Highly palatable diet consumption increases protein oxidation in rat frontal cortex and anxiety-like behavior. *Life Sci.* 2007; 81(3): 198–203. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.05.001>
 47. El-Nouby K.A., Hamouda H.E., Abd El Azeem M.A., El-Ebiary A.A. Food additives and Hymenolepis nana infection: an experimental study. *J. Egypt. Soc. Parasitol.* 2009; 39(3): 1015–32.
 48. DiGirolamo A.M., Ramirez-Zea M., Wang M., Flores-Ayala R., Martorell R., Neufeld L.M., et al. Randomized trial of the effect of zinc supplementation on the mental health of school-age children in Guatemala. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92(5): 1241–50. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29686>
 49. Markel A.L., Achkasov A.F., Alekhina T.A., Prokudina O.I., Ryazanova M.A., Ukolova T.N., et al. Effects of the alpha- and gamma-polymorphs of glycine on the behavior of catalepsy prone rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2011; 98(2): 234–40. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.12.025>
 50. Badenhorst C.P., Erasmus E., van der Sluis R., Nortje C., van Dijk A.A. A new perspective on the importance of glycine conjugation in the metabolism of aromatic acids. *Drug Metab. Rev.* 2014; 46(3): 343–61. <https://doi.org/10.3109/03602532.2014.908903>
 51. Quadros L., Brandao I., Longhi R. Ascorbic acid and performance: A review. *Vitam. Miner.* 2016; 5(1): 136–40.
 52. Li S., Tan H.Y., Wang N., Zhang Z.J., Lao L., Wong C.W., et al. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16(11): 26087–124. <https://doi.org/10.3390/ijms161125942>
 53. Jana A., Modi K.K., Roy A., Anderson J.A., van Breemen R.B., Pahan K. Up-regulation of neurotrophic factors by cinnamon and its metabolite sodium benzoate: therapeutic implications for neurodegenerative disorders. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2013; 8(3): 739–55. <https://doi.org/10.1007/s11481-013-9447-7>
 54. Brahmachari S., Jana A., Pahan K. Sodium benzoate, a metabolite of cinnamon and a food additive, reduces microglial and astroglial inflammatory responses. *J. Immunol.* 2009; 183(9): 5917–27. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803336>
 55. Smolyankin D.A., Khusnutdinova N.Yu., Kurilov M.V., Kutlina T.G., Timasheva G.V. Study of some physiological tests in white inspired mice during the introduction of various doses of a preservation mixture. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka.* 2019; (2): 80–3. <https://elibrary.ru/xctujj> (in Russian)

Сведения об авторах

Смолянкин Денис Анатольевич, науч. сотр. лаб. токсикологии отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: smolyankin.denis@yandex.ru

Рябова Юлия Владимировна, канд. мед. наук, зав. лаб. токсикологии отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: ryabovaiuv@gmail.com

Хуснутдинова Надежда Юрьевна, науч. сотр. лаб. токсикологии отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: h-n-yu@yandex.ru

Original article

Курилов Михаил Викторович, мл. науч. сотр. химико-аналитического отд. ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: golovenco@mail.ru

Каримов Денис Олегович, канд. мед. наук, зав. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных; вед. науч. сотр. отд. исследований общественного здоровья ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: karimovdo@gmail.com

Каримов Денис Дмитриевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. генетики отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: lich-tsar@mail.ru

Репина Эльвира Фаридовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. токсикологии отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: e.f.repina@bk.ru

Валова Яна Валерьевна, канд. биол. наук, зав. лаб. генетики отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: q.juk@ya.ru

Якупова Татьяна Георгиевна, науч. сотр. лаб. генетики отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: tanya.kutlina.92@mail.ru

Хмель Александра Олеговна, мл. науч. сотр. лаб. токсикологии отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: khmel.al01@gmail.com

Ахмадеев Айдар Ринатович, мл. науч. сотр. лаб. токсикологии отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: dgaar87@gmail.com

About the authors

Denis A. Smolyankin, researcher, Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with an experimental clinic of laboratory animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399> E-mail: smolyankin.denis@yandex.ru

Yulia V. Ryabova, PhD (Medicine), Head, Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with an experimental clinic of laboratory animals, candidate of medical sciences, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479> E-mail: ryabovaiuvl@gmail.com

Nadezhda Yu. Khusnutdinova, researcher, Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with an experimental clinic of laboratory animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5596-8180> E-mail: h-n-yu@yandex.ru

Mikhail V. Kurilov, junior researcher, chemical analysis Department, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2818-1558> E-mail: golovenco@mail.ru

Denis O. Karimov, Head, Department of Toxicology and Genetics with an experimental clinic of laboratory animals; Leading Researcher, Department of Public Health Research, candidate of medical sciences, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757> E-mail: karimovdo@gmail.com

Denis D. Karimov, PhD (Biology), senior researcher, Genetics Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, candidate of biological sciences, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323> E-mail: lich-tsar@mail.ru

Elvira F. Repina, PhD (Medicine), senior researcher, Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals, candidate of medical sciences, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846> E-mail: e.f.repina@bk.ru

Yana V. Valova, PhD (Biology), head, Genetics Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with an experimental clinic of laboratory animals, candidate of biological sciences, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6605-9994> E-mail: q.juk@ya.ru.

Tatyana G. Yakupova, researcher, Genetics Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with an experimental clinic of laboratory animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1236-8246> E-mail: tanya.kutlina.92@mail.ru

Alexandra O. Khmel, junior researcher, Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with an experimental clinic of laboratory animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0008-3068-3961> E-mail: khmel.al01@gmail.com

Aidar R. Akhmadeev, junior researcher, Toxicology Laboratory, Department of Toxicology and Genetics with an experimental clinic of laboratory animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7309-4990> E-mail: dgaar87@gmail.com