

УДК 615.91

***ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОГО  
СТРЕССА И ПИЩЕВЫХ КОНСЕРВАНТОВ НА АКТИВНОСТЬ  
АМИНОТРАНСФЕРАЗ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС С УЧЕТОМ  
ГЕНДЕРНОГО ФАКТОРА***

***Смолянкин Д.А.***

*младший научный сотрудник лаборатории токсикологии,  
ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»,  
Уфа, Россия*

***Гизатуллина А.А.***

*младший научный сотрудник лаборатории генетики,  
ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»,  
Уфа, Россия*

***Рябова Ю.В.***

*к.м.н., заведующий лабораторией токсикологии,  
ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»,  
Уфа, Россия*

***Каримов Д.О.***

*к.м.н., заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной  
клиникой лабораторных животных  
ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»,  
Уфа, Россия*

**Аннотация**

Исследование направлено на изучение влияния изолированного и сочетанного воздействия хронического переменного стресса и перорального введения

пищевых консервантов (бензойной и сорбиновой кислот) на активность аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) в сыворотке крови крыс с учетом гендерного фактора. В эксперименте на 48 животных обоего пола продемонстрировано статистически значимое подавление активности ферментов в большинстве опытных групп. Наиболее выраженное угнетение метаболической функции печени у самцов наблюдалось при сочетанном воздействии, тогда как у самок — при изолированном введении консервантов. Полученные результаты указывают на необходимость пересмотра традиционной интерпретации активности аминотрансфераз, исключительно как маркеров цитолиза, в условиях воздействия неблагоприятных факторов, и подчеркивают важность учета половых различий при оценке токсикологических эффектов.

**Ключевые слова:** аминотрансферазы, хронический стресс, пищевые консерванты, печень, половые различия, токсикология, экспериментальные животные.

***THE EFFECT OF COMBINED EXPOSURE TO CHRONIC STRESS AND  
FOOD PRESERVATIVES ON THE ACTIVITY OF AMINOTRANSFERASES IN  
THE BLOOD SERUM OF RATS, TAKING INTO ACCOUNT THE GENDER  
FACTOR***

***Smolyankin D.A.***

*Junior Researcher, Toxicology Laboratory,*

*Federal budgetary institution of science «Ufa Research Institute of Occupational  
Health and Human Ecology»,*

*Ufa, Russia*

***Gizatullina A.A.***

*Junior Researcher, Genetics Laboratory,*

*Federal budgetary institution of science «Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology»,*

*Ufa, Russia*

***Ryabova Yu.V.***

*PhD in Medical Sciences,*

*Head of the Toxicology Laboratory,*

*Federal budgetary institution of science «Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology»,*

*Ufa, Russia*

***Karimov D.O.***

*PhD in Medical Sciences,*

*Head of the Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of Laboratory Animals,*

*Federal budgetary institution of science «Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology»,*

*Ufa, Russia*

## **Abstract**

This study aimed to investigate the effects of isolated and combined exposure to chronic intermittent stress and oral administration of food preservatives (benzoic and sorbic acids) on aminotransferase activity (AST and ALT) in rat serum, taking into account gender factors. An experiment on 48 animals of both sexes demonstrated statistically significant suppression of enzyme activity in most experimental groups. The most pronounced suppression of liver metabolic function was observed in males with combined exposure, while in females, it was observed with isolated administration of preservatives. These results indicate the need to reconsider the traditional interpretation of aminotransferase activity solely as markers of cytolysis under adverse

conditions and emphasize the importance of considering sex differences when assessing toxicological effects.

**Keywords:** aminotransferases, chronic stress, food preservatives, liver, sex differences, toxicology, experimental animals.

**Актуальность.** Современная жизнь характеризуется одновременным воздействием на организм множества негативных факторов, среди которых особое место занимают хронический психосоциальный стресс. Стресс, опосредованный длительной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и симпатической нервной системы, приводит к серьёзным физиологическим нарушениям, включая дисрегуляцию кортизола, окислительный стресс и системное воспаление [29]. Согласно гипотезе аллостатической нагрузки, постоянные попытки организма адаптироваться к хроническим стрессорам ведут к нарушению регуляции и повышению риска развития различных патологий [19].

Важнейшим экологическим фактором, усугубляющим последствия хронического стресса, являются ксенобиотики [23]. Показано, что их воздействие может потенцировать стресс-реакцию, способствуя дальнейшему развитию окислительного повреждения и воспаления [34]. Особую опасность представляет потенциальный однонаправленный повреждающий эффект воздействия факторов окружающей среды и поведенческих привычек, который значительно увеличивает аллостатическую нагрузку и ускоряет развитие хронических заболеваний [16]. При этом социально уязвимые группы населения подвержены одновременному воздействию этих факторов в большей степени [6].

Печень играет центральную роль в метаболизме питательных веществ и детоксикации ксенобиотиков, что делает её особенно восприимчивой к воздействию неблагоприятных факторов [25]. Ключевыми маркерами, традиционно используемыми для оценки целостности гепатоцитов, являются ферменты аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ)

Дневник науки | [www.dnevnikaui.ru](http://www.dnevnikaui.ru) | СМН ЭЛ № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

[8]. С одной стороны, считается, их специфичность ограничена, так как повышение активности может свидетельствовать также о повреждении сердечной мышцы или скелетной мускулатуры [20]. Однако, несмотря на это, значительный рост уровня аминотрансфераз чаще ассоциирован именно с гепатоцеллюлярными повреждениями, например, вызванными вирусными гепатитами, ишемией или токсинами [10].

Современная пищевая промышленность широко ориентирована на применение пищевых добавок и консервантов для увеличения сроков годности продуктов, улучшения их органолептических свойств и обеспечения микробиологической безопасности [13]. Их использование стало неотъемлемой частью технологической обработки, позволяя решать задачи хранения и логистики в условиях глобализации рынка [31]. Однако, несмотря на установленные нормативы (например, допустимые суточные дозы) и тщательный токсикологический контроль на этапе допуска, постоянное поступление даже малых доз этих ксенобиотиков в организм вызывает обоснованную озабоченность научного сообщества [30]. Так, исследования на животных моделях продемонстрировали, что введение консерванта бензоата натрия (БН) приводит к значительному повышению активности маркерных ферментов в сыворотке крови, а также вызывает серьёзные патоморфологические изменения в печени, включая вакуолизацию гепатоцитов, жировую дистрофию и нарушение клеточной архитектоники [12; 32]. Образующийся при взаимодействии БН с аскорбиновой кислотой бензол, обладает известным канцерогенным потенциалом и способен повреждать ДНК в митохондриях [11]. Кроме того, предполагается развитие потенциально негативных долгосрочных последствий для здоровья, особенно при сочетанном воздействии с другими неблагоприятными факторами, такими как хронический стресс.

Важно отметить, что реакция на стрессовые воздействия, равно как и метаболизм консервантов, может существенно варьировать в зависимости от Дневник науки | [www.dnevniknauki.ru](http://www.dnevniknauki.ru) | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

вида, пола и индивидуальных особенностей организма [1]. Несмотря на то что многие расстройства, ассоциированные со стрессом, чаще встречаются у женщин [5], подавляющее большинство доклинических исследований проводится на самцах животных, что создаёт значительный пробел в понимании гендерно-специфичных механизмов ответа [26]. Отдельные данные указывают на то, что пол может модулировать влияние хронического стресса на функцию ГГНС и аффективное поведение [35], однако исследования на самках остаются фрагментарными.

**Цель** исследования - оценить влияние изолированного и сочетанного воздействия хронического переменного стресса и перорального введения смеси пищевых консервантов (бензойной и сорбиновой кислот) на активность аминотрансфераз, аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови белых аутбредных крыс с учетом гендерного фактора.

**Материалы и методы.** Экспериментальное исследование было проведено на 48 половозрелых белых аутбредных крысах обоего пола (самцы и самки) с исходной массой тела 190-210 г. Всех животных методом случайной выборки распределили в четыре экспериментальные группы (n=12 в каждой, по 6 особей каждого пола): группа контроля (К), группа хронического стресса, группа получавших пищевые консерванты и группа сочетанного воздействия (консерванты + стресс). Животным контрольной группы внутрижелудочно вводили эквивалентный объем дистиллированной воды.

Модель хронического переменного стресса воспроизводили в течение 28 дней по модифицированному протоколу Matisz et al. [17]. Ежедневное воздействие включало комплекс различных стресс-факторов, которые варьировались по графику: социальную изоляцию (продолжительностью от 1,5 до 20 часов), иммобилизацию (30-60 минут), воздействие шума (1,5-2 часа), непрерывное освещение в ночное время (12 часов), а также полное лишение пищи или воды на 24 часа.

Параллельно животным соответствующих групп один раз в сутки (понедельник-пятница) на протяжении 28 дней внутрижелудочно вводили водный раствор смеси пищевых консервантов. Дозы были установлены в десятикратном превышении относительно суточного потребления человеком и составляли: бензойная кислота - 100 мг/кг массы тела, сорбиновая кислота - 500 мг/кг массы тела.

Все животные содержались в стандартных условиях вивария при постоянной комнатной температуре (20-25°C), влажности воздуха (30-70%) и 12-часовом световом режиме (с 08:00 до 20:00). Животные имели свободный доступ к воде и стандартному рациону, за исключением периодов, когда лишение пищи или воды применялось в качестве стресс-фактора в соответствии с экспериментальным протоколом.

Все процедуры с животными проводились в строгом соответствии с международными этическими нормами, включая принципы Хельсинкской декларации, Европейской конвенции о защите позвоночных животных. Протокол работы был одобрен локальным этическим комитетом. По окончании исследования животных выводили из эксперимента под наркозом с последующей декапитацией.

Для биохимического анализа производили забор крови с последующим получением сыворотки. Активность аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови определяли кинетическим УФ-методом без пиридоксальфосфата по рекомендациям IFCC с использованием коммерческих наборов реагентов «Вектор-Бест» (РФ) на биохимическом анализаторе «Stat Fax 3300» (Awareness Technology, США).

Статистическую обработку данных проводили с применением метода Bootstrap с генерацией выборок методом Монте-Карло в среде Jupyter Notebook на Python 3.11. Для проведения множественных сравнений и контроля уровня ошибок первого рода использовали поправку Холма-Бонферрони. Различия

между группами считались статистически значимыми при скорректированном уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Проведенный биохимический анализ сыворотки крови выявил статистически значимые изменения активности аминотрансфераз под влиянием хронического стресса и перорального введения консервантов, причем характер данных изменений имел выраженные половые особенности.

У самцов крыс в группе, получавшей только консерванты, средняя активность АСТ составила 175,17 Ед/л, что было достоверно ниже ( $p=0,037$ ) контрольного значения (240,82 Ед/л). Наиболее выраженное снижение активности данного фермента наблюдалось при сочетанном воздействии: в группе «Консерванты+стресс» средняя концентрация АСТ (153,68 Ед/л) была значимо ниже как показателей контроля ( $p=0,001$ ), так и группы «Стресс» (189,56 Ед/л;  $p=0,019$ ).

У самок снижение активности АСТ носило системный характер и проявлялось во всех экспериментальных группах. Так, в группе «Стресс» средний уровень фермента (198,48 Ед/л) был значимо ниже контрольного ( $p=0,020$ ). В группе, получавшей только консерванты, активность АСТ снижалась до 165,27 Ед/л ( $p=0,001$ ), тогда как при сочетанном воздействии со стрессом этот показатель составлял 179,01 Ед/л ( $p=0,001$ ) на фоне контрольных значений. При этом активность АСТ в группе «Консерванты» была достоверно ниже, чем в группе «Стресс» ( $p=0,001$ ), а в группе «Консерванты+стресс» — статистически значимо отличалась от группы «Стресс» ( $p=0,019$ ) (рис. 1).

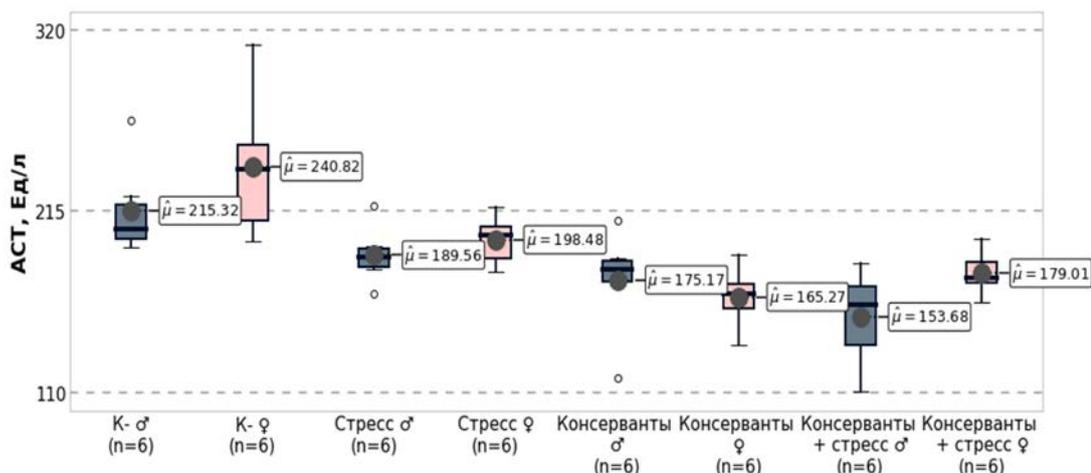


Рис. 1. – Распределение и средние значения показателя «АСТ» у самцов и самок в группах «К-», «Стресс», «Консерванты» и «Консерванты+стресс»

Анализ активности АЛТ у самцов показал значимое снижение во всех экспериментальных группах относительно контроля (92,42 Ед/л). В группе «Стресс» среднее значение составило 75,6 Ед/л ( $p=0,006$ ), в группе «Консерванты» — 76,95 Ед/л ( $p=0,011$ ). Наибольшее угнетение активности фермента было зарегистрировано в условиях сочетанного воздействия — 62,12 Ед/л ( $p=0,001$  против контроля). При этом данный показатель был значимо ниже, чем в группе «Стресс» ( $p=0,005$ ) и группе «Консерванты» ( $p=0,003$ ).

У самок картина изменений активности АЛТ имела некоторое отличие. Средний уровень фермента в группе «Консерванты» (64,81 Ед/л) был достоверно снижен по сравнению с контролем (83,51 Ед/л;  $p=0,001$ ), а также группами «Стресс» (75,64 Ед/л;  $p=0,008$ ) и «Консерванты+стресс» ( $p=0,027$ ), где его активность, напротив, оказалась выше (рис. 2).

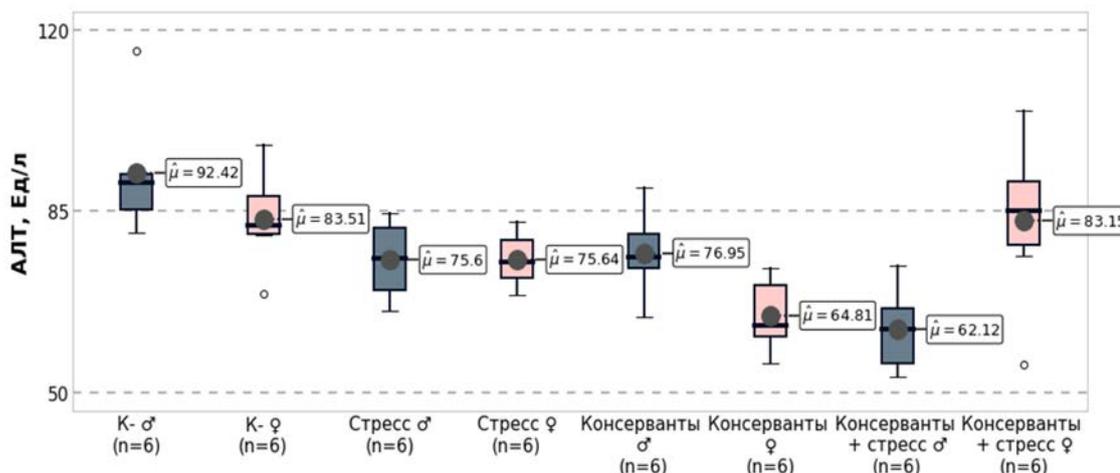


Рис. 2. – Распределение и средние значения показателя «АЛТ» у самцов и самок в группах «К-», «Стресс», «Консерванты» и «Консерванты+стресс»

**Обсуждение.** Полученные результаты демонстрируют комплексное влияние хронического стресса и перорального введения консервантов на активность ключевых печеночных ферментов, причем выявленные изменения характеризуются выраженными половыми различиями. Наблюдавшееся статистически значимое снижение активности как АСТ, так и АЛТ в большинстве экспериментальных групп представляет особый интерес. В отличие от общепринятой трактовки повышения активности аминотрансфераз как маркера цитолиза [7], последовательно регистрируемое снижение может свидетельствовать об угнетении синтетической функции печени под влиянием неблагоприятных факторов [33]. Можно предположить, что сочетанное воздействие хронического стресса и ксенобиотиков-консервантов вызывает подавление обменных процессов в гепатоцитах, что проявляется снижением синтеза ферментов в условиях адаптационной перестройки клеточного метаболизма.

Выявленные половые различия в реакции организма животных на экспериментальные воздействия требуют отдельного рассмотрения. Более выраженное и распространенное снижение активности АСТ у самок во всех опытных группах, а также значимое ингибирование активности АЛТ в группе

"Консерванты" свидетельствуют о повышенной чувствительности особей женского пола к изучаемым факторам. Наблюдаемая закономерность согласуется с результатами предыдущих исследований, демонстрирующими половые особенности реактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [18; 27] и особенностях метаболизма ксенобиотиков у самок и самцов [21; 24], обусловленных различиями в гормональном статусе и активности ферментов цитохрома P450.

Важным аспектом является анализ состояния печени при одновременном воздействии психологического стресса и пищевых консервантов. У самцов наиболее выраженное подавление активности АЛТ наблюдалось именно в группе совместного воздействия факторов, что указывает на возможный потенцирующий эффект их комбинации и согласуется с данными о кумулятивном влиянии стрессорных и химических агентов [15]. В отличие от этого, у самок максимальный эффект в отношении АЛТ был достигнут в группе при изолированном введении консервантов, что может объясняться особенностями метаболизма ксенобиотиков у женских особей [9].

Сравнение полученных результатов с данными других исследований представляет определенные сложности, поскольку в доступной литературе недостаточно работ, посвященных изучению именно снижения активности аминотрансфераз под влиянием аналогичных факторов. Большинство научных трудов традиционно сфокусировано на повышении активности АСТ и АЛТ при токсических повреждениях печени [2; 4]. Однако имеющиеся данные о влиянии стресса на метаболическую функцию печени [3; 14] и угнетении активности микросомальных ферментов при воздействии ксенобиотиков [22; 28] косвенно подтверждают наши выводы.

**Заключение.** Проведенное исследование демонстрирует, что сочетанное воздействие хронического переменного стресса и перорального введения пищевых консервантов вызывает статистически значимое подавление активности аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) в сыворотке крови крыс, что

Дневник науки | [www.dnevniknauki.ru](http://www.dnevniknauki.ru) | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

свидетельствует об угнетении метаболической функции печени. Наиболее выраженные изменения наблюдались при сочетанном воздействии факторов, подтверждая гипотезу об однонаправленном взаимодействии. Выявленные изменения характеризовались четкими половыми различиями, причем у самцов максимальное подавление активности АЛТ регистрировалось при сочетанном воздействии, тогда как у самок наиболее значимое снижение активности обоих ферментов отмечалось при изолированном введении консервантов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что традиционная интерпретация изменений активности аминотрансфераз, исключительно как маркеров цитолиза, требует пересмотра в условиях комплексного воздействия неблагоприятных факторов. Обнаруженное снижение активности ферментов, вероятно, отражает глубокое нарушение метаболических процессов в гепатоцитах на фоне глобальной адаптационной перестройки обмена веществ в печени.

Данное исследование подчеркивает потенциальные риски для здоровья населения, связанные с сочетанным воздействием производственных и психоэмоциональных факторов. Полученные результаты обосновывают необходимость учета гендерных особенностей при оценке токсикологических эффектов и разработке профилактических мероприятий для лиц, подверженных сочетанному воздействию стресса и ксенобиотиков. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение молекулярных механизмов выявленных изменений и разработку стратегий коррекции нарушений метаболической функции печени.

#### **Библиографический список:**

1. Adameova A., Abdellatif Y., Dhalla N.S. Role of the excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress-induced heart disease // Canadian journal of physiology and pharmacology. 2009. Vol. 87. № 7. P. 493–514. <https://doi.org/10.1139/y09-042>.

2. Ali M.A.M., Matouk A.I., Hamza A.A., Amin A., Heeba G.H. Gallic and glycyrrhetic acids prevent azithromycin-induced liver damage in rats by mitigating oxidative stress and inflammation // *Scientific Reports*. 2025. Vol. 15. № 1. P. 9566. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-93120-3>.

3. Andreeva I., Vinogradov A., Simakov R., Natal'skiy A., Turkova M. The effect of chronic predatory stress on the histostructure of the rat liver // *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024. Vol. 39. P. 136-143. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-136-143>.

4. Badmos A.O., Oni E.O., Aladesida A.A., Oluwafemi F. Protective role of nigella sativa oil and vitamins C and E against aflatoxin M1-induced hematology and hepatic toxicity in neonatal rats // *Scientific Reports*. 2025. Vol. 15. № 1. P. 25611. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-10778-5>.

5. Bekker M.H., van Mens-Verhulst J. Anxiety disorders: sex differences in prevalence, degree, and background, but gender-neutral treatment // *Gender medicine*. 2007. Vol. 4. Suppl B. P. S178–S193. [https://doi.org/10.1016/s1550-8579\(07\)80057-x](https://doi.org/10.1016/s1550-8579(07)80057-x).

6. Evans G.W., Kim P. Multiple risk exposure as a potential explanatory mechanism for the socioeconomic status-health gradient // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010. Vol. 1186. P. 174–189. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05336.x>.

7. Filip M., Clichici S.V., Muntean M., David L., Moldovan B., Toma V.A., Login C., Suciuc Ş.M. The Impact of Hybrid Bionanomaterials Based on Gold Nanoparticles on Liver Injury in an Experimental Model of Thioacetamide-Induced Hepatopathy // *Biomolecules*. 2025. Vol. 15. № 8. P. 1068. <https://doi.org/10.3390/biom15081068>.

8. Fu S., Wu D., Jiang W., Li J., Long J., Jia C., Zhou T. Molecular Biomarkers in Drug-Induced Liver Injury: Challenges and Future Perspectives // *Frontiers in Pharmacology*. 2020. Vol. 10. P. 1667. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01667>.

9. Gerges S.H., El-Kadi A.O. Sexual dimorphism in the expression of cytochrome P450 enzymes in rat heart, liver, kidney, lung, brain, and small intestine // *Drug Metabolism and Disposition*. 2023. Vol. 51. № 1. P. 81-94.

10. Gowda S., Desai P.B., Hull V.V., Math A.A., Vernekar S.N., Kulkarni S.S. A review on laboratory liver function tests // *The Pan African medical journal*. 2009. Vol. 3. P. 17.

11. Hoang Y.T., Vu A.T. Sodium benzoate and potassium sorbate in processed meat products collected in Ho Chi Minh City, Vietnam // *International Journal on Advanced Science, Engineering and Information Technology*. 2016. Vol. 6. № 4. P. 477-482.

12. Khidr B., Makhoul M., Ahmed S. Histological and ultrastructural study on the effect of sodium benzoate on the liver of adult male albino rats // *Assiut University Journal of Zoology*. 2012. Vol. 41. № 1. P. 11-39.

13. Kregiel D. Health safety of soft drinks: contents, containers, and microorganisms // *BioMed research international*. 2015. Vol. 2015. P. 128697. <https://doi.org/10.1155/2015/128697>.

14. Liu Y., Sun Z., Sun Q., Wang L., Wang C., Li Y., Ma C., Shi W., Zhang G., Dong Y., Zhang X., Cong B. The effects of restraint stress on ceramide metabolism disorders in the rat liver: the role of CerS6 in hepatocyte injury // *Lipids in Health and Disease*. 2024. Vol. 23. № 1. P. 68. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02019-x>.

15. Madhu N.R., Sarkar B., Slama P., Jha N.K., Ghorai S.K., Jana S.K., Govindasamy K., Massanyi P., Lukac N., Kumar D., Kalita J.C., Kesari K.K., Roychoudhury S. Effect of Environmental Stressors, Xenobiotics, and Oxidative Stress on Male Reproductive and Sexual Health // *Advances in experimental medicine and biology*. 2022. Vol. 1391. P. 33–58. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-12966-7\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-031-12966-7_3).

16. Mallah M.A., Soomro T., Ali M., Noreen S., Khatoon N., Kafle A., Feng F., Wang W., Naveed M., Zhang Q. Cigarette smoking and air pollution exposure and their effects on cardiovascular diseases // *Frontiers in public health*. 2023. Vol. 11. P. 967047. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.967047>.

17. Matisz C.E., Badenhorst C.A., Gruber A.J. Chronic unpredictable stress shifts rat behavior from exploration to exploitation // *Stress*. 2021. Vol. 24. № 5. P. 635-644.

18. Mbiydzennyuy N.E., Qulu L.A. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and aggression // *Metabolic Brain Disease*. 2024. Vol. 39. P. 1613–1636. <https://doi.org/10.1007/s11011-024-01393-w>.

19. McEwen B.S. Mood disorders and allostatic load // *Biological psychiatry*. 2003. Vol. 54. № 3. P. 200–207. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00177-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00177-x).

20. Meunier L., Larrey D. Drug-Induced Liver Injury: Biomarkers, Requirements, Candidates, and Validation // *Frontiers in Pharmacology*. 2019. Vol. 10. P. 1482. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01482>.

21. Moore C.J., Holstege C.P., Papin J.A. Metabolic modeling of sex-specific liver tissue suggests mechanism of differences in toxicological responses // *PLoS Computational Biology*. 2023. Vol. 19. № 8. P. e1010927. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010927>.

22. Ngan D.K., Sakamuru S., Zhao J., Xia M., Ferguson S.S., Reif D.M., Simeonov A., Huang R. Application of cytochrome P450 enzyme assays to predict p53 inducers and AChE inhibitors that require metabolic activation // *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2025. Vol. 499. P. 117315. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2025.117315>.

23. Ogundipe E., Obeng-Gyasi E. Joint Effects of Lifestyle Habits and Heavy Metals Exposure on Chronic Stress Among U.S. Adults: Insights from NHANES 2017-2018 // *Journal of xenobiotics*. 2025. Vol. 15. № 1. P. 7. <https://doi.org/10.3390/jox15010007>.

24. Ommati M.M., Jin Y., Zamiri M.J., Retana-Marquez S., Nategh Ahmadi H., Sabouri S., Song S.Z., Heidari R., Wang H.W. Sex-Specific Mechanisms of Fluoride-Induced Gonadal Injury: A Multi-Omics Investigation into Reproductive Toxicity and Gut Microbiota Disruption // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2025. Vol. 73. № 4. P. 2527–2550. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c10190>.

25. Ozougwu J.C. Physiology of the liver // International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences. 2017. Vol. 4. № 8. P. 13-24.

26. Palanza P. Animal models of anxiety and depression: how are females different? // Neuroscience and biobehavioral reviews. 2001. Vol. 25. № 3. P. 219–233. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(01\)00010-0](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(01)00010-0).

27. Palumbo M.C., Dominguez S., Dong H. Sex differences in hypothalamic–pituitary–adrenal axis regulation after chronic unpredictable stress // Brain and Behavior. 2020. Vol. 10. № 4. P. e01586.

28. Rendic S.P., Guengerich F.P. Human Family 1–4 cytochrome P450 enzymes involved in the metabolic activation of xenobiotic and physiological chemicals: an update // Archives of Toxicology. 2021. Vol. 95. P. 395–472. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02971-4>.

29. Roberts B.L., Karatsoreos I.N. Brain-body responses to chronic stress: a brief review // Faculty reviews. 2021. Vol. 10. P. 83. <https://doi.org/10.12703/r/10-83>.

30. Sasaki Y.F., Kawaguchi S., Kamaya A., Ohshita M., Kabasawa K., Iwama K., Taniguchi K., Tsuda S. The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives // Mutation research. 2002. Vol. 519. № 1-2. P. 103–119. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(02\)00128-6](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(02)00128-6).

31. Sindelar J.J., Milkowski A.L. Human safety controversies surrounding nitrate and nitrite in the diet // Nitric oxide: biology and chemistry. 2012. Vol. 26. № 4. P. 259–266. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2012.03.011>.

32. Sinha R., D'Souza D. Liver cell damage caused due to sodium benzoate toxicity in mice // International Journal of Biotechnology & Biochemistry. 2010. Vol. 6. № 4. P. 549-555.

33. Song L., Hou Y., Xu D., Dai X., Luo J., Liu Y., Huang Z., Yang M., Chen J., Hu Y., Chen C., Tang Y., Rao Z., Ma J., Zheng M., Shi K., Cai C., Lu M., Tang R., Ma X., Xie C., Luo Y., Li X., Huang Z. Hepatic FXR-FGF4 is required for bile acid homeostasis via an FGFR4-LRH-1 signal node under cholestatic stress // Cell

Metabolism. 2025. Vol. 37. № 1. P. 104-120.e9.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.09.008>.

34. Triantafyllidou S., Edwards M. Lead (Pb) in Tap Water and in Blood: Implications for Lead Exposure in the United States // Critical Reviews in Environmental Science and Technology. 2012. Vol. 42. № 13. P. 1297–1352.  
<https://doi.org/10.1080/10643389.2011.556556>.

35. Vieira J.O., Duarte J.O., Costa-Ferreira W., Morais-Silva G., Marin M.T., Crestani C.C. Sex differences in cardiovascular, neuroendocrine and behavioral changes evoked by chronic stressors in rats // Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2018. Vol. 81. P. 426–437.  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.08.014>.

*Оригинальность 81%*