

©Н. Р. Нечай <https://orcid.org/0009-0000-6706-5376>

©В. Д. Фіра <https://orcid.org/0009-0008-2975-5235>

©Н. І. Гарліцька <https://orcid.org/0000-0002-8553-7434>

©Л. С. Фіра <https://orcid.org/0009-0001-4122-6415>

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
Тернопіль, Україна*

МЕМБРАНОДЕСТРУКТИВНІ ПРОЦЕСИ У ЩУРІВ ПІСЛЯ УРАЖЕННЯ ЇХ ПІДВИЩЕНИМИ ДОЗАМИ БЕНЗОАТУ НАТРІЮ

РЕЗЮМЕ. До харчових продуктів часто додають харчові добавки для покращення органолептичних властивостей або ж для подовження терміну їх зберігання, для привабливішого зовнішнього вигляду. Сучасна харчова промисловість характеризується широким додаванням у продукти харчування найрізноманітніших консервантів, зокрема, для цього часто використовують Е211, або натрію бензоат, який, окрім того, використовують у фармацевтичній та косметичній галузях. Дані про вплив бензоату натрію на організм людини досить суперечливі. При перевищенні допустимої дози цей консервант може шкідливо впливати на печінку та нирки, знижувати рівень гемоглобіну, порушувати активність окисно-відновних процесів, викликати алергічні реакції.

Мета роботи – дослідити активність мембранодеструктивних процесів у печінці та еритроцитах щурів, отруєних підвищеними дозами бензоату натрію.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 54 білих статевозрілих нелінійних щурах-самцях з масою тіла 170–180 г, які методом випадкової вибірки були поділені на три групи, одна з яких слугувала інтактним контролем. Щури другої групи отримували бензоат натрію в дозі 10 мг/кг маси тіла. Третій групі щурів вводили бензоат натрію в дозі 30 мг/кг маси тіла. Консервант щури отримували інтрагастрально щоденно у вищевказаних дозах. Дослідження проведено відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин. Виводили щурів із експерименту через 7, 14, 21 та 28 днів від початку введення натрію бензоату. Вплив консерванта на цитолітичні процеси у щурів оцінювали за такими показниками: активністю амінотрансфераз, гамма-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази та еритроцитарним індексом інтоксикації. Отримані результати піддавали статистичній обробці за допомогою програми STATISTICA 13.

Результати. Вірогідне зростання еритроцитарного індексу інтоксикації відмічено в усі терміни експерименту при отруєнні щурів бензоатом натрію в дозі 30 мг/кг маси тіла ($p \leq 0,05$). У щурів, які отримували консервант в дозі 10 мг/кг маси тіла, даний показник вірогідно підвищувався в останні два терміни (на 21 добу та 28 добу від початку експерименту).

Виявлено вірогідне підвищення активності аланінамінотрансферази та аспартаамінотрансферази в сироватці крові тварин, отруєних бензоатом натрію в дозі 30 мг/кг маси тіла, у всі терміни дослідження. Максимальної величини дані показники досягли у кінці експерименту і були вищими від інтактного контролю в 1,7 раза та 2,4 раза відповідно. Зареєстровано підвищення активностей гамма-глутамілтранспептидази та лужної фосфатази в сироватці крові після ураження щурів підвищеними дозами консерванта. У печінці дослідних тварин спостерігалась зворотна тенденція щодо активності даних ензимів. Відмічено вірогідне їх зниження за використання обох доз консерванта, що може свідчити про гепатотоксичність бензоату натрію.

Висновки. Отруєння щурів бензоатом натрію у підвищених дозах (10 та 30 мг/кг маси тіла тварин) активує мембранодеструктивні процеси в їх організмі, що призводить до зміни проникності плазматичних мембран гепатоцитів та еритроцитів, на що вказує зміна активностей органоспецифічних ензимів та еритроцитарного індексу інтоксикації.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: бензоат натрію; білі щури; мембранодеструктивні процеси; цитоліз; органоспецифічні ензими; еритроцитарний індекс інтоксикації.

Вступ. Проблема здорового харчування пов'язана з недостатньою поінформованістю населення про склад та якість харчових продуктів. До складу продуктів харчування можуть входити різні за хімічною природою сполуки неаліментарного характеру, що не мають харчової цінності, можуть бути шкідливі та потенційно небезпечні для здоров'я людини [1].

До харчових продуктів часто додають харчові добавки для покращення органолептичних

властивостей або ж для подовження терміну їх зберігання, для більш привабливого зовнішнього вигляду. Такі добавки можуть бути хімічної або біологічної природи [2, 3]. Ці речовини переважно не мають поживної цінності та сторонні для організму людини [4].

Основною вимогою до харчових добавок є безпечність, нетоксичність, неканцерогенність, не мутагенність, відсутність тератогенної дії (на плід) та алергічних дій. Безпека харчової добавки

залежить від її дози – кількості речовини харчової добавки, яка надходить в організм за добу [5].

Класифікація харчових добавок здійснюється за їх призначенням. Розрізняють 30 функціональних класів харчових добавок, серед яких консерванти, антиоксиданти, підсолоджувачі, барвники, загусники, емульгатори, желуючі речовини, стабілізатори, посилювачі смаку, регулятори кислотності, розпушувачі та інші [6].

Сучасна харчова промисловість характеризується широким додаванням у продукти харчування найрізноманітніших консервантів, зокрема, для цього часто використовують E211, або натрію бензоат (натрієва сіль бензойної кислоти, НБ) [6].

Натрій бензоат використовується у медицині та косметичній галузі, як і в харчовій галузі. Він слугує консервантом, антибактеріальним агентом при створенні засобів косметики, гігієни та парфумерії [7].

Натрій бензоат входить до складу комплексних препаратів з відхаркувальною дією, тому широко застосовується у фармацевтичній промисловості і в медицині у складі комбінованих препаратів [8]. Численні дослідження показали, що ця субстанція характеризується відносною безпечністю для людини. Необхідно пам'ятати про дозволене дозування: не більш ніж 5 мг/кг ваги тіла на добу при гранично допустимій концентрації 0,15–0,25 %. При перевищенні допустимої норми споживання натрій бензоат має токсичну дію на печінку та нирки, провокує загострення симптомів астми. Вступаючи в реакцію з аскорбіновою кислотою (вітамін С, добавка E300), натрій бензоат може утворювати бензен, який є сильним канцерогеном [9]. При тривалому його використанні може знижуватись рівень гемоглобіну і розвиватись лейкемія. Окрім того, зареєстровані негативні прояви дії натрій бензоату на організм людини. Він може викликати алергічні реакції; провокує появу кропив'янки; порушує окиснювально-відновні процеси; негативно впливає на процес утворення ферментів і розщеплення жирів; провокує розвиток хвороби Паркінсона і цирозу печінки, ниркової недостатності; прискорює процеси старіння організму; сприяє появі дефіциту уваги у дітей, впливає на розвиток гіперактивності і зниження інтелектуальних здібностей [10].

Враховуючи широке застосування бензоату натрію у різних галузях та його шкідливий вплив на організм людини при перевищенні добової дози, ми вважали за доцільне вивчити механізм токсичної дії цього консерванта в експерименті на тваринах.

Мета роботи – дослідити активність мембранодеструктивних процесів у печінці та еритроци-

тах щурів, отруєних підвищеними дозами бензоату натрію.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведено на 54 білих статевозрілих нелінійних щурах-самцях з масою тіла 170–180 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Піддослідних щурів поділили методом випадкової вибірки на 3 групи. Першу групу становили інтактні щури, щури другої групи отримували бензоат натрію в дозі 10 мг/кг маси тіла. Третій групі щурів вводили бензоат натрію в дозі 30 мг/кг маси тіла. Консервант щури отримували інтрагастрально щоденно у вищевказаних дозах.

Дослідження проводили згідно з вимогами належної лабораторної практики (GLP) та біоетики відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [11].

Тварин піддавали евтаназії під тіопенталовим знеболенням (60 мг/кг). Забір крові проводили із серця тварин. Центрифугували при 3000 об/хв упродовж 30 хв. Отриману сироватку крові використовували для проведення досліджень. Печінку (250 мг) використовували для отримання гомогенату за допомогою магнітного гомогенізатора Silent Crusher S після попередньої перфузії з 2,5 мл фізіологічного розчину.

Виводили щурів із експерименту через 7, 14, 21 та 28 днів від початку введення натрію бензоату.

Вплив консерванта на цитолітичні процеси у щурів оцінювали за такими показниками: активністю амінотрансфераз (АсАТ та АлАТ) [12], гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) [13], лужної фосфатази (ЛФ) [13] та еритроцитарним індексом інтоксикації (ЕІІ) [14].

Отримані результати піддавали статистичній обробці за допомогою програми STATISTICA 13. Для статистичного аналізу результатів використовували параметричні та непараметричні методи оцінки одержаних даних. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними значеннями визначали за критерієм Манна – Уїтні. Різницю між значеннями вважали ймовірною при $p < 0,05$ [15].

Результати й обговорення. Нормальне функціонування органів залежить від стану цитоплазматичних мембран клітин, зміна структури та функції яких порушує їх бар'єрну здатність і є причиною виникнення патологічних процесів.

Підтвердженням ушкодження плазматичної мембрани еритроцитів у щурів, отруєних різними дозами бензоату натрію, є збільшення в крові рівня еритроцитарного індексу інтоксикації (рис. 1).

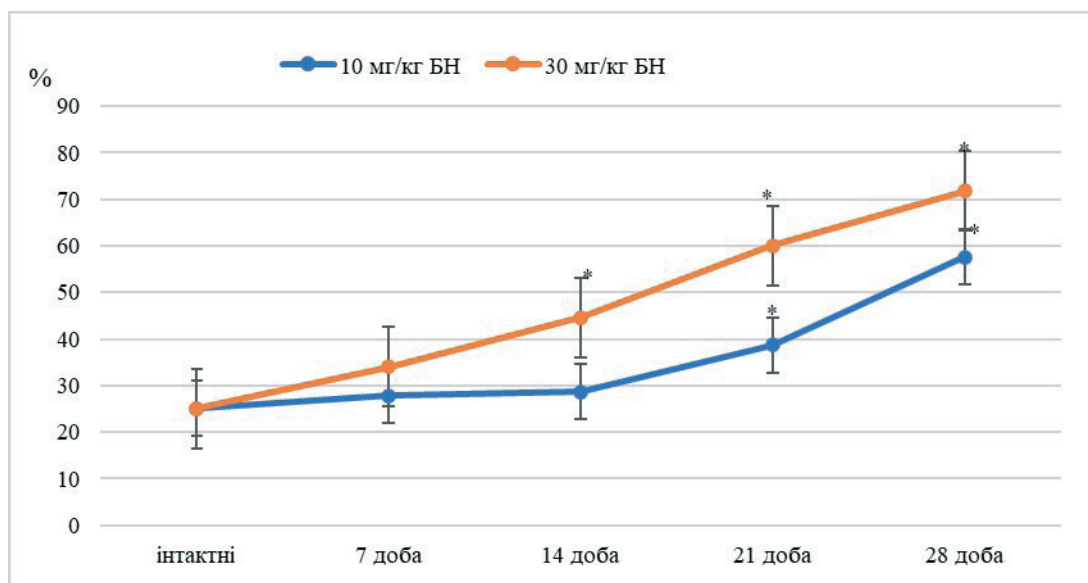


Рис. 1. Еритроцитарний індекс інтоксикації у крові щурів, отруєних різними дозами бензоату натрію, %.

Примітка: тут і на наступних рисунках * – вірогідні зміни між інтактними щурами та щурами, отруєними бензоатом натрію.

Вірогідне зростання показника відмічено в усі терміни експерименту при отруєнні щурів бензоатом натрію в дозі 30 мг/кг маси тіла ($p \leq 0,05$). У щурів, які отримували консервант в дозі 10 мг/кг маси тіла, даний показник вірогідно підвищувався в останні два терміни (на 21 добу та 28 добу від початку експерименту).

Отже, доза 30 мг/кг бензоату натрію призводить до зміни проникності еритроцитарних мембран протягом усього експерименту, про що свідчить вірогідне підвищення ЕІІ.

Наступним завданням було дослідити стан та проникність плазматичних мембран гепатоцитів, так як відомо, що всі процеси знешкодження токсичних речовин проходять саме у печінці.

Рівень активності органоспецифічних ензимів корелює зі ступенем вираження патологічного процесу в організмі уражених тварин. Тому, для оцінки мембранодеструктивних процесів за отруєння тварин бензоатом натрію нами було досліджено активність таких ферментів – аспарататамінотрансферази, аланінамінотрансферази, гамма-глутамілтранспептидази та лужної фосфатази в сироватці крові та печінці.

Найефективніше ступінь ураження клітинних мембран відображається співвідношенням активності внутрішньоклітинних ензимів у клітині та поза її межами, оскільки в нормі лише незначна їх кількість знаходиться в сироватці крові. Рівень активності ензимів корелює зі ступенем пошкодження, який може виражатися від патологічного посилення проникності мембрани клітин до некрозу. Найбільшої уваги заслуговують органоспецифічні, або індикаторні ферменти, які є специ-

фічними тільки для певного типу тканин [16].

Нами виявлено вірогідне підвищення активності аланінамінотрансферази в сироватці крові тварин, отруєних бензоатом натрію в дозі 30 мг/кг маси тіла, у всі терміни дослідження. Максимальної величини даний показник досяг у кінці експерименту і був вищим від інтактного контролю в 1,7 раза (табл. 1).

Доза консерванта 10 мг/кг маси тіла призвела до незначного підвищення активності ензиму, але вірогідних змін виявлено не було.

У печінці дослідних тварин спостерігалась зворотна тенденція щодо активності даного ензиму. Відмічено вірогідне її зниження за використання обох доз консерванта, що може свідчити про гепатотоксичність бензоату натрію.

При проведенні дослідження активності АсАТ в сироватці крові щурів, уражених бензоатом натрію в дозі 10 мг/кг, виявлено вірогідне її зростання через 21 та 28 діб від початку введення в організм консерванта (табл. 2). Доза 30 мг/кг досліджуваного нами консерванта мала більш токсичний вплив на активність даного ензиму, вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищуючи її протягом усього експерименту і в кінці дослідження перевищила рівень інтактних щурів у 2,4 раза. Через 28 днів після отруєння тварин бензоатом натрію в дозі 10 мг/кг маси тіла активність АсАТ в сироватці крові підвищилась у 1,6 раза, що теж виявилось вірогідним. У печінці дослідних щурів активність даного ензиму прогресуюче знижувалась після застосування обох доз консерванта і досягала максимуму в останній термін дослідження (доза 10 мг/кг призвела до зниження активності АсАТ в 1,4 раза, доза 30 мг/кг – в 1,9 раза).

Таблиця 1. – Активність аланінамінотрансферази у сироватці крові та печінці щурів, отруєних бензоатом натрію ($M \pm m$; $n=54$)

Групи тварин, доза токсиканта	Терміни дослідження, доби			
	7	14	21	28
Сироватка крові, мкмоль/л год				
Інтактні	5,98±0,34			
10 мг/кг маси тіла	6,03±0,32	6,37±0,50	6,73±0,40	6,97±0,17
30 мг/кг маси тіла	7,95±0,43*	9,30±0,52*	9,88±0,42*	9,95±0,28*
Печінка, мкмоль/кг год				
Інтактні	7,68±0,28			
10 мг/кг маси тіла	6,78±0,39	5,88±0,29*	5,53±0,41*	5,43±0,39*
30 мг/кг маси тіла	6,38±0,24*	5,30±0,23*	5,40±0,41*	4,60±0,25*

Примітка: тут і в наступних таблицях * – вірогідні зміни між інтактними щурами та щурами, отруєними бензоатом натрію.

Таблиця 2. Активність аспартатамінотрансферази у сироватці крові та печінці щурів, отруєних бензоатом натрію ($M \pm m$; $n=54$)

Групи тварин, доза токсиканта	Терміни дослідження, доби			
	7	14	21	28
Сироватка крові, мкмоль/л год				
Інтактні	2,72±0,21			
10 мг/кг маси тіла	2,83±0,11	3,32±0,09	4,15±0,17*	4,43±0,18*
30 мг/кг маси тіла	3,83±0,19*	4,38±0,26*	6,45±0,18*	6,53±0,14*
Печінка, мкмоль/кг год				
Інтактні	3,62±0,17			
10 мг/кг маси тіла	3,30±0,13	2,55±0,11*	2,88±0,16*	2,58±0,17*
30 мг/кг маси тіла	2,42±0,10*	2,15±0,14*	1,93±0,12*	1,93±0,09*

Отже, можна стверджувати, що бензоат натрію, має токсичний вплив на печінку, який поглиблюється зі збільшенням дози та тривалістю його застосування.

Відомо, що у мембранах біліарних шляхів печінки локалізуються гамма-глутамілтранспептидаза та лужна фосфатаза. ГГТП зв'язана з епітелієм внутрішньопечінкових жовчних проток, ЛФ –

із плазматичною мембраною епітелію жовчовідних шляхів та гепатоцитів [17].

Гамма-глутамілтранспептидаза – специфічний для печінки ензим, що є чутливим індикатором її стану. Нами було встановлено підвищення активності ГГТП у сироватці крові щурів після їх ураження підвищеними дозами бензоату натрію (табл. 3).

Таблиця 3. Активність гамма-глутамілтранспептидази (мккат/л) у сироватці крові щурів, отруєних бензоатом натрію ($M \pm m$; $n=54$)

Групи тварин, доза токсиканта	Терміни дослідження, доби			
	7	14	21	28
Інтактні	0,29±0,018			
10 мг/кг маси тіла	0,34±0,013	0,40±0,01*	0,42±0,011*	0,50±0,012*
30 мг/кг маси тіла	0,43±0,009*	0,54±0,018	0,68±0,011*	0,70±0,015*

Отруєння щурів бензоатом натрію у дозі 30 мг/кг маси тіла призвело до вірогідного ($p \leq 0,05$) підвищення активності ензиму протягом усього експерименту. Застосований нами токсикант у дозі 10 мг/кг маси тіла викликав вірогідне підвищення активності даного показника у термінах 14, 21 та 28 діб від початку отруєння.

У печінці відмічалось вірогідне зниження активності ГГТП, причому доза 30 мг/кг маси тіла бензоату натрію була більш токсичною, ніж доза

10 мг/кг, про що свідчить прогресуюче зниження досліджуваного показника у всі терміни експерименту (рис. 2).

Про пошкодження мембранних структур гепатоцитів свідчать результати досліджень ще одного органоспецифічного ензиму (маркера холестазу) – лужної фосфатази в сироватці крові та гомогенаті печінки [18].

При дослідженні лужної фосфатази встановлено прогресуюче її зростання протягом усього

експерименту в сироватці крові тварин, уражених бензоатом натрію обома дозами, максимум активності якої досяг через 28 днів отруєння консервантом (табл. 4).

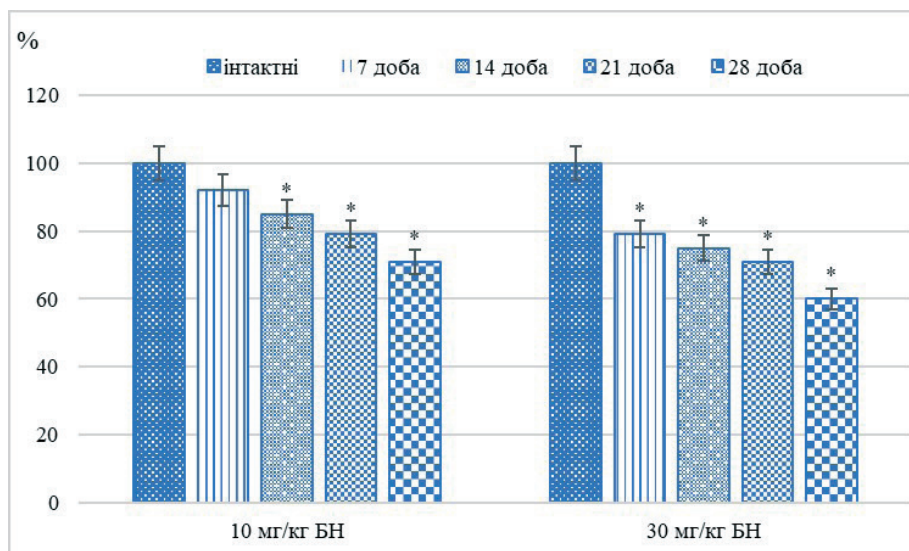


Рис. 2. Активність гамма-глутамілтранспептидази в печінці щурів, отруєних бензоатом натрію, %.

Таблиця 4. Активність лужної фосфатази у сироватці крові та печінці щурів, отруєних бензоатом натрію ($M \pm m$; $n=54$)

Групи тварин, доза токсиканта	Терміни дослідження, доби			
	7	14	21	28
Сироватка крові, нмоль/л год				
Інтактні	13,36 $\pm$ 0,66			
10 мг/кг маси тіла	13,83 $\pm$ 0,47	16,03 $\pm$ 0,54*	16,66 $\pm$ 0,47*	17,13 $\pm$ 0,57*
30 мг/кг маси тіла	16,35 $\pm$ 0,83*	18,07 $\pm$ 0,45*	20,12 $\pm$ 0,67*	24,21 $\pm$ 0,93*
Печінка, нмоль/кг год				
Інтактні	18,55 $\pm$ 0,63			
10 мг/кг маси тіла	16,97 $\pm$ 0,54	15,72 $\pm$ 0,76*	15,24 $\pm$ 0,57*	14,62 $\pm$ 0,72*
30 мг/кг маси тіла	14,93 $\pm$ 0,57*	13,36 $\pm$ 0,66*	12,89 $\pm$ 0,63*	12,42 $\pm$ 0,82*

При застосуванні дози 30 мг/кг бензоату натрію активність лужної фосфатази від початку експерименту і до кінця підвищилась у 1,8 раза, дози 10 мг/кг маси тіла тварини – в 1,3 раза. У печінці активність ензиму знижувалась при застосуванні обох доз консерванта (в 1,5 раза та 1,3 при застосуванні доз консерванта 30 мг/кг та 10 мг/кг відповідно).

Проведені нами експерименти підтверджують токсичний вплив бензоату натрію на щурів, що проявляється порушеннями проникності клітинних мембран, зокрема еритроцитарних та плазматичних мембран гепатоцитів, що призводить до активації цитолітичних процесів в організмі та виходу органоспецифічних ензимів у кров.

Висновки. 1. Отруєння щурів бензоатом натрію у підвищених дозах (10 та 30 мг/кг маси тіла тварин) активує мембранодеструктивні процеси в їх організмі, що призводить до зміни проникності плазматичних мембран гепатоцитів. Це підтверджується біохімічними змінами в сироватці

крові та печінці щурів: підвищенням активності органоспецифічних для печінки амінотрансфераз, гамма-глутамілтранспептидази та лужної фосфатази у сироватці крові та зниженням їх у печінці.

2. Про зміну проникності еритроцитарних мембран після ураження бензоатом натрію свідчить підвищення еритроцитарного індексу інтоксикації у всі терміни дослідження.

3. Ураження щурів бензоатом натрію в дозі 30 мг/кг маси тіла викликало більш виражені зміни досліджуваних біохімічних показників протягом усього дослідження (28 днів). Це вказує на те, що зі збільшенням дози консерванта та тривалості його застосування підвищується токсичний вплив даної харчової добавки на організм.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення впливу на організм людини та тварин харчового консерванта бензоату натрію є актуальним і недостатньо вивченим питанням. Подальші наші дослідження будуть зосереджені на вивчен-

ні енергетичних та запальних процесів після отруєння щурів підвищеними дозами даного токсиканта.

Джерела фінансування. Власні кошти авторів.

Внесок авторів:

Л. С. Фіра – ідея, дизайн дослідження, формулювання висновків, коректування статті;

Н. Р. Нечай – проведення експерименту, описання результатів та їх узагальнення;

В. Д. Фіра – проведення експерименту, статистична обробка даних;

Н. І. Гарліцька – проведення експерименту, участь у оформленні статті.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Козярін І. П., Івахно О. П. Вплив антиаліментарних чинників їжі на здоров'я людини. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2013. № 22(4). С. 467–473.

2. Мазараки А. А., Пересічний М. І., Кравченко М. Ф. Технологія продуктів функціонального призначення. К.: Київ. нац. торг. екон. ун-т. 2012. 1116 с.

3. Вся правда о пищевых добавках. Интернет-каталог продуктов питания: сайт. URL: <http://www.goodsmatrix.ru/articles/Vsja-pravda-o-pivevyhdobavkah>.

4. Смоляр В.І. Токсичні ефекти харчових добавок. *Проблеми харчування*. 2005. №1. С. 5–15.

5. Морозова Л. П. Харчова добавка натрій бензоат (E211): безпека застосування в харчовій промисловості та вплив на організм людини. Огляд літератури. *Food resources*. 2023. 11, № 21. С. 103–111. DOI: 10.31073/foodresources2023-21-10.

6. USP Food Chemicals Codex: FCC 7; [2010-2011] (7th ed.). Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, 2010. URL: <https://books.google.com.ua/books>

7. Дослідження антимікробної активності консервантів з метою розробки вагінального гелю / М. Л. Бавикіна, Л. І. Вишневіська, Т. П. Осолодченко, В. Л. Мегалінський. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2016. № 1. С. 8–13. <http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uezyaf>

8. Ikarashi Y., Uchino T., Nishimura T. Analysis of preservatives used in cosmetic products: salicylic acid, sodium benzoate, sodium dehydroacetate, potassium sorbate, phenoxyethanol, and parabens. *Kokuritsu Iyakuhiin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*. 2010. Vol. 128. P. 85–90.

9. Кеца О. В., Макачук С. С., Марченко М. М. Біохімічні маркери функціонального стану гепатобіліарної системи у сироватці крові щурів за умов впливу бензоату натрію й аскорбінової кислоти. *Фізіол. журн.* 2022. Т. 68, № 6. – С. 73–79.

10. 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. *Comp. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2017. No. 16(5). P. 868–880. DOI: 10.1111/1541-4337.12284

11. Gross D., R. Tolba. Ethics in animal-based research. *Eur. Surg. Res.* 2015. No. 55 (1–2). P. 43–57. DOI: 10.1159/000377721.

12. Thomas L. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST). *Clinical Laboratory Diagnostics*. 1st ed. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft. 1998. P. 55–65.

13. Влізло В. В., Федорук Р. С., Ратич І. Б. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник. Львів: СПОЛОМ, 2012. 764 с.

14. Тогайбаев А. А., Кургузкин А. В., Рикун И. В. Способ диагностики эндогенной интоксикации. *Лаб. дело*. 1988. № 9. С. 22–24.

15. Jannot A. S., Agoritsas T., Gayet-Ageron A. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. *J. Clin. Epidemiol.* 2013. No. 66 (3). P. 296–301. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.09.015.

16. Кеца О. В., Капітанчук І. Ю. Біохімічні маркери функціонального стану гепатобіліарної системи щурів за дії лазерного опромінення та ω-3 поліненасичених жирних кислот. *The Animal Biology*. 2021. № 23(4). С. 43–48. <https://doi.org/10.15407/animbiol23.04.043>.

17. Коморбідна ендокринна патологія як наслідок функціонально-метаболических порушень печінки та її корекція новим засобом / А. Ю. Морозюк та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. № 417 (5). С. 318–327. <https://doi.org/10.33250/17.04.318>

18. Активність запальних та цитолітичних процесів у щурів різного віку в динаміці ураження тютюновим димом / П. Г. Лихацький, В. Д. Фіра, Х. М. Сурман, Д. Б. Фіра. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. № 3(9). С. 35–41. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.3.12567

REFERENCES

1. Kozyarin IP, Ivakhno OP. Vplyv antyalimentarnykh chynnykiv yizhi na zdorov'ya lyudyny [The influence of antialimentary factors of food on human health]. Collection of scientific works of the P. L. Shupyk National Academy of Sciences. 2013;22(4):467–473. Ukrainian.

2. Mazaraki AA, Peresichnyi MI, Kravchenko MF. Tekhnolohiya produktiv funktsional'noho pryznachennya

[Technology of functional products]. Kyiv: Kyiv National Trade and Economic University; 2012. Ukrainian.

3. Vsyia pravda o dobavkakh v kharchi. Onlayn-katalog produktov pitaniya: sayt. [The whole truth about food additives. Online food product catalog: website]. URL: <http://www.goodsmatrix.ru/articles/Vsja-pravda-o-pivevyhdobavkah> Russian.

4. Smolyar VI. Toksychni efekty kharchovykh dobavok [Toxic effects of food additives]. Problems of nutrition. 2005; 1:5–15. Ukrainian.
5. Morozova LP. Kharchova dobavka natriy benzoat (E211): bezpeka zastosuvannya v kharchovi promyslovosti ta vplyv na orhanizm lyudyny. Ohlyad literatury [Food additive sodium benzoate (E211): safety of use in the food industry and impact on the human body. Literature review]. Food resources. 2023;11(21):103-111. DOI: 10.31073/foodresources2023-21-10 Ukrainian.
6. USP Food Chemicals Codex: FCC 7; [2010-2011] (7th ed.). Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, URL. <https://books.google.com.ua/books>.
7. Bavykina ML, Vyshnevskaya LI, Osolodchenko TP, Megalinsky VL. Doslidzhennya antymikrobnoyi aktivnosti konservativ z metoyu rozrobky vahinal'noho helyu [Research into the antimicrobial activity of preservatives with the aim of developing a vaginal gel.] Management, economics and quality assurance in pharmacy. 2016;1:8-13. <http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uezayf> Ukrainian.
8. Ikarashi Y, Uchino T, Nishimura T. Analysis of preservatives used in cosmetic products: salicylic acid, sodium benzoate, sodium dehydroacetate, potassium sorbate, phenoxyethanol, and parabens. Kokuritsu Iyakuin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. 2010;128:85-90.
9. Ketsa OV, Makarchuk SS, Marchenko MM. Biokhimichni markery funktsional'noho stanu hepatobiliarnoyi systemy u syrovattsi krovi shchuriv za umov vplyvu benzoatu natriyu y askorbinovoyi kysloty [Biochemical markers of the functional state of the hepatobiliary system in the blood serum of rats under the influence of sodium benzoate and ascorbic acid]. Physiological Journal. 2022;68(6):73-79. Ukrainian.
10. Piper JD, Piper PW. Benzoate and sorbate salts: a systematic review of the potential hazards of these invaluable preservatives and the expanding spectrum of clinical uses for sodium benzoate. Comp. Rev. Food Sci. Food Saf. 2017;16(5):868-80. DOI: 10.1111/1541-4337.12284
11. Gross D, Tolba R. Ethics in animal-based research. Eur. Surg. Res. 2015;55(1-2):43-57. DOI: 10.1159/000377721.
12. Thomas L. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST). In: Clinical Laboratory Diagnostics. 1st ed. Frankfurt:TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998.
13. Vlizlo VV, Fedoruk RS, Ratych, IB. Laboratorni metody doslidzhen' u biolohiyi, tvarynnystvi ta veterynarniy medytsyni : dovidnyk [Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine: a reference book]. Lviv: SPOLOM; 2012. Ukrainian.
14. Togaibaev AA, Kurguzkin AV, Rykun IV. Sposib diahnozyky endohennoyi intoksykatsiyi [A method of diagnosing endogenous intoxication]. Lab. Case. 1988;9:22-24. Ukrainian.
15. Jannot AS, Agoritsas T, Gayet-Ageron A. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. J. Clin. Epidemiol. 2013;66(3):296–301. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.09.015.
16. Ketsa OV, Kapitanchuk IYu. Biokhimichni markery funktsional'noho stanu hepatobiliarnoyi systemy shchuriv za diyeyu lazernoho oprominyuvannya ta ω -3 polinenasy-chenykh zhyrnykh kyslot [Biochemical markers of the functional state of the hepatobiliary system of rats under the influence of laser irradiation and ω -3 polyunsaturated fatty acids]. The Animal Biology. 2021;23(4):43-48. DOI: 10.15407/animbiol23.04.043 Ukrainian.
17. Morozyuk AY, Melnykivska NV, Kudrya MY, Ustenko NM, Kustova SP, Boyko MO. Komorbidna endokrynna patolohiya yak naslidok funktsional'no-metabolichnykh porushen' khvoroby ta yiyi korektsiya novym zasobom [Comorbid endocrine pathology as a consequence of functional and metabolic disorders of the liver and its correction with a new remedy]. Pharmacology and medical toxicology. 2023;417(5):318–327. DOI: 10.33250/17.04.318 Ukrainian.
18. Lykhatsky PH, Fira VD, Surman HM, Fira DB. Aktyvnist' zapal'nykh ta tsytolitychnykh protsesiv u shchuriv riznoho viku v dynamitsi urazhen' tyutyunovym dymom [Activity of inflammatory and cytolytic processes in rats of different ages in the dynamics of tobacco smoke damage]. Bulletin of Medical and Biological Research. 2021;3(9):35-41. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.3.12567 Ukrainian.

N. R. Nechai, V. D. Fira, N. I. Garlitska, L. S. Fira

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

MEMBRANE DESTRUCTIVE PROCESSES IN RATS AFTER EXPOSURE TO HIGH DOSES OF SODIUM BENZOATE

SUMMARY. Food additives are often added to food products to improve their organoleptic properties or to extend their shelf life, for a more attractive appearance. The modern food industry is characterized by the widespread addition of a variety of preservatives to food products. In particular, E211, or sodium benzoate, is often used for this purpose, which is also used in the pharmaceutical and cosmetic industries. Data on the effects of sodium benzoate on the human body are quite contradictory. In excess of the permissible dose, this preservative can have a harmful effect on the liver and kidneys, reduce hemoglobin levels, disrupt the activity of redox processes, and cause allergic reactions.

The aim – to investigate the activity of membrane destructive processes in the liver and erythrocytes of rats poisoned with high doses of sodium benzoate.

Material and Methods. The study was conducted on 54 white sexually mature non-linear male rats with a body weight of 170–180 g, which were randomly divided into three groups, one of which served as an intact control. The rats of the second group received sodium benzoate at a dose of 10 mg/kg of body weight. The third group of rats was administered sodium benzoate at a dose of 30 mg/kg of body weight. The rats were administered the preservative intragastrically daily in the above doses. The study was conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals. Rats were removed from the experiment after 7, 14, 21 and 28 days from the start of sodium benzoate administration. The effect of the preservative on cytolytic processes in rats was assessed by the following indicators: activity of aminotransferases, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase and erythrocyte intoxication index. The results obtained were subjected to statistical processing using the STATISTICA 13 program.

Results. A significant increase in the erythrocyte intoxication index was observed at all times of the experiment when rats were poisoned with sodium benzoate at a dose of 30 mg/kg body weight ($p \leq 0.05$). In rats that received the preservative at a dose of 10 mg/kg body weight, this indicator significantly increased on the 21st day and 28th day from the beginning of the experiment.

A significant increase in the activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase was found in the blood serum of animals poisoned with sodium benzoate at a dose of 30 mg/kg body weight at all times of the study. These indicators reached their maximum value at the end of the experiment and were 1.7 times and 2.4 times higher than the intact control, respectively. An increase in the activities of gamma-glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase in the blood serum was registered after the rats were exposed to increased doses of the preservative. In the liver of experimental animals, a reverse trend was observed in the activity of these enzymes. Their probable decrease was noted when using both doses of the preservative, which may indicate hepatotoxicity of sodium benzoate.

Conclusions. Poisoning of rats with sodium benzoate in elevated doses (10 and 30 mg/kg of animal body weight) activates membrane destructive processes in their body, which leads to changes in the permeability of plasma membranes of hepatocytes and erythrocytes, as indicated by changes in the activities of organ-specific enzymes and the erythrocyte intoxication index.

KEY WORDS: sodium benzoate; white rats; membrane-destructive processes; cytolysis; organ-specific enzymes; erythrocyte intoxication index.

Отримано 11.04.2025

Електронна адреса для листування: fira@tdmu.edu.ua