

ОБОСНОВАНИЕ ДОПУСТИМОЙ СУТОЧНОЙ ДОЗЫ БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ В УКРАИНЕ

В.В. Кирсенко, Т.А. Яструб

ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины», г. Киев, Украина

РЕЗЮМЕ. Цель работы. Обосновать величину допустимой суточной дозы бензойной кислоты на основании анализа данных литературы. Методы исследования. Обзор литературы по физико-химическим, токсикологическим и экогигиеническим свойствам бензойной кислоты: OECD SIDS, «BENZOATES», UNEP Publication, SIDS Initial Assessment Report for 13th SIAM, Nov. 2001, «BENZOIC ACID», Monograph, vol. I, Nov. 2000, Concise International Chemical Assessment Document 26 «BENZOIC ACID AND SODIUM BENZOATE», World Health Organization, Geneva, 2001 и др., регуляторные акты (региональные и/или национальные) с разрешительными или рекомендательными процедурами Американского агентства пищевых продуктов и лекарственных средств (US FDA), Всемирной организации здравоохранения (WHO), Объединенной комиссии экспертов по пищевым добавкам FDA(WHO) (JECFA), Научной комиссии по пищевым продуктам Европейского Союза (EU ECF) и некоторые другие. Результаты. Бензойная кислота предложена для регистрации в Украине в качестве фунгицида для борьбы с разным рода гнилью на клубнях картофеля и корнеплодах сахарной свеклы. Хотя токсикологические свойства бензойной кислоты в прошлом хорошо изучены, они не соответствуют в достаточно полном объеме современным требованиям к токсикологическим досье на пестициды. Это не дает возможности для научного обоснования гигиенических нормативов и, в первую очередь, — допустимой суточной дозы (ДСД). На основании анализа всей совокупности токсикологических данных, информации по метаболизму и поведению бензойной кислоты в окружающей среде сделана попытка логико-интуитивного подхода к обоснованию величины ДСД, которая предлагается для утверждения в качестве гигиенического норматива в Украине. Выводы. Для бензойной кислоты — нестойкого продукта в воде и почве, с невыраженной способностью к био- и геоаккумуляции, в совокупности с имеющимися токсикологическими данными и с учетом принятых в Украине принципов комплексного гигиенического нормирования — значение допустимой суточной дозы рекомендуется на уровне величины — 5 мг/кг/день. Эта доза полностью поглощается количеством бензойной кислоты в пищевом рационе человека и её превышение a priori не может иметь нежелательных последствий для здоровья человека. Ключевые слова: бензойная кислота, токсикологические свойства, поведение в объектах окружающей среды, допустимая суточная доза.

Фунгицид «Кагатник, ВРК» (д.в. — бензойная кислота, 300 г/л) ЗАО «Щелково Агрохим» (Россия), впервые появился на рынке Российской Федерации в 2012 году. Его рекомендуют для борьбы с разными видами гнилей (кагатная гниль, сухая гниль, мокрая гниль), фомозом, фузариозом и др. при закладке на хранение в кагаты корнеплодов сахарной свеклы с нормой расхода 0,04–0,06 кг/тонну и клубней картофеля 0,04–0,06 кг/тонну. Действующее вещество препарата — бензойная кислота, относящаяся к классу одноосновных ароматических карбоновых кислот. Препарат выпускается как водорастворимый концентрат с содержанием действующего вещества в форме триэтаноламинной соли — 300 г/кг (в эквиваленте кислоты).

В Украине фунгицид «Кагатник, РК» представлен для государственной регистрации на тех же условиях применения (культуры, болезни растений, нормы расхода, кратности применения). Досье на действующее вещество ограничено отчетом «Токсиколого-гигиеническая оценка и гигиеническая регламентация препарата Кагатник, ВРК (300 г/л), д.в. бензойная кислота. Регистрант — ЗАО «Щелково Агрохим» (Россия)», по материалам фирмы-производителя «Qingdao JIA International Trade Co.», представляющим собой компилятивные данные литературы.

В соответствии с Законом Украины «Про захист рослин» и Законом Украины «Про пестициди і агрохімікати» [1] государственной регистрации подлежат препаративные формы

пестицидов и агрохимикатов при представлении соответствующей документации, свидетельствующей об их безопасном применении, методик определения остаточных количеств действующих веществ в сельскохозяйственной продукции, кормах, воде, почве и воздухе.

На протяжении многих лет бензойная кислота применяется в пищевой, фармацевтической, парфюмерно-косметической, химической промышленности и в других отраслях. Отсутствие токсикологически значимых примесей в продукте, обширные исследования химических, физико-химических, токсикологических свойств, результаты исследований поведения бензойной кислоты в объектах окружающей среды, сельскохозяйственном сырье, продуктах питания позволяют сделать вывод о безопасности этого вещества для здоровья человека. Вместе с тем, следуя действующим требованиям к регистрационной процедуре пестицидов в Украине, а именно в таком качестве предлагается использование бензойной кислоты и её солей, токсикологические данные нуждаются в тщательном пересмотре для принятия решения об их достаточности для обоснования гигиенических нормативов и регламентов и, в первую очередь, — допустимой суточной дозы (ДСД) для человека.

Материалы и методы исследования. Существует обширная литература по токсикологическим свойствам бензойной кислоты и её солей. Дополнительными источниками информации являются регуляторные акты (региональные и/или национальные) с разре-

шительными или рекомендательными процедурами Американского агентства пищевых продуктов и лекарственных средств (US FDA), Всемирной организации здравоохранения (WHO), Объединенной комиссии экспертов по пищевым добавкам FDA(WHO (JECFA), Научной комиссии по пищевым продуктам Европейского Союза (EU ECF) и некоторые другие.

Результаты исследования и их обсуждение. В работе сделана попытка обосновать ДСД бензойной кислоты для использования её в Украине на основании анализа всей совокупности имеющихся токсикологических данных с учетом результатов изучения метаболизма и поведения бензойной кислоты в объектах внешней среды.

Физико–химические свойства. Бензойная кислота (бензолкарбоновая кислота)— безцветные кристаллы с характерным запахом; эмпирическая формула — C_6H_5OH ; мол. масса — 122,12; температура плавления — $122^{\circ}C$; температура кипения — $249^{\circ}C$; плотность — $1,321 \text{ г/см}^3$; давление пара — $0,11\text{--}0,53 \text{ Па}$ ($20^{\circ}C$); расчетное значение константы закона Генри — $0,0046\text{--}0,022 \text{ Па м}^3 \text{ моль}^{-1}$; растворимость в воде — $2,9 \text{ г/л}$ ($pH = 2,94$). Бензойная кислота плохо растворима в кислой среде и хорошо растворима в щелочной среде; она растворима в полярных органических растворителях (ацетоне, метаноле, этиловом эфире) в пределах $41\text{--}72 \text{ г/100 г}$; растворимость бензойной кислоты снижается в неполярных растворителях — толуоле ($10,6 \text{ г/100 г}$) или н–гексане ($0,94 \text{ г/100г}$; \log распределения в системе октанол/вода — $1,87$. Гидролиз при $pH 5\text{--}9$ не происходит. При нагревании до $370^{\circ}C$ бензойная кислота разлагается до бензола и двуокиси углерода с небольшой частью ($2\text{--}8\%$) разложения до фенола и окиси углерода.

Токсикокинетика. Информация, касающаяся абсорбции, распределения, экскреции и метаболизма (ADME) бензойной кислоты и натрия бензоата, включает результаты разнообразных исследований, проведенных на большом количестве объектов с участием разных видов лабораторных животных и человека. Вместе с тем, работ, соответствующих современным требованиям исследований ADME Европейского Союза (EU), Организации экономического сотрудничества и развития (OECD), Агентства по охране окружающей среды США (US EPA), нет.

Бензойная кислота и натрия бензоат быстро и, по-видимому, в полном объеме всасываются при введении *per os* у лабораторных животных и человека в неизменном виде [5, 6]. У человека пик концентрации в плазме достигается в течение $1\text{--}2$ часов [7, 8]. Из организма при поступлении *per os*, подкожном и

интраперитонеальном введении с мочой выводится от 80 до 99% в течение 24 часов. Выделение с калом составляет малую долю экскреции.

Бензойная кислота не полностью абсорбируется при нанесении: в крови обнаружено 36% от нанесенной дозы в течение 12 часов; общее количество абсорбированной кислоты за 5 дней составило 43% [9].

Вследствие высокой скорости и полноты экскреции накопление бензойной кислоты и бензоата натрия в тканях не предполагается. Бензойная кислота *per se* может образовываться в качестве промежуточного продукта метаболизма в растительных и животных тканях.

Метаболизм. После всасывания бензойная кислота метаболизируется в печени посредством реакции конъюгации с глицином с образованием гиппуровой кислоты [5, 9, 10, 11].

Основным фактором, лимитирующим биосинтез гиппуровой кислоты является достаточность глицина. Утилизация глицина в ходе детоксикации бензоатов ведет к снижению его уровня в организме и влияет на все функции организма и метаболические процессы, связанные с ним, например, — к снижению уровня креатинина, глутатиона, мочевины и мочевой кислоты [5, 6, 8, 10].

Другим метаболитом бензойной кислоты является бензоил-глюкуроновая кислота (от 0% до 20%). Разные виды животных по-разному экскретируют этот метаболит. Так, собаки выделяют с мочой до 20% бензоил-глюкуронидов после однократного введения бензойной кислоты в дозе 50 мг/кг [12]. У других видов этот метаболит появляется в моче только после введения больших доз бензоатов (500 мг/кг), ведя к истощению пула глицина [6, 8, 10]. У кошек уровень глюкуронидов вообще очень низкий [13].

У некоторых видов, включая человека, небольшое количество бензойной кислоты выделяется с мочой в неизменном виде [8, 12].

Токсикологические свойства. Острая токсичность. Острая токсичность бензойной кислоты и её солей изучена на разных видах животных в середине прошлого столетия. По оценкам экспертов, бензойная кислота характеризуется низкой токсичностью. Так, по данным [14] LD_{50} для крыс — 3050 мг/кг , для мышей — $2100\text{--}4070 \text{ мг/кг}$ [15, 16].

Клинические признаки интоксикации включают диарею, мышечную слабость, тремор, адинамию, истощение [14]. Клинические проявления интоксикации у крыс при остром воздействии бензоатом натрия были такими же; летальные дозы $2100\text{--}4070 \text{ мг/кг}$ [17, 18].

При скармливании кошкам бензойной кислоты с кормом в концентрации до 1% (эквивалентно дозам до 890 мг/кг) приступы агрессив-

ного поведения, гиперестезии и коллапс наступали через 14–16 часов после введения дозы 630 мг/кг; симптомы интоксикации упорствовали в течение 18–17 часов и в 50% случаев заканчивались гибелью животных. При патогистологических исследованиях у павших животных выявлены дегенеративные изменения в печени, почках и легких, патологические изменения в головном и спинном мозге не выявлены [19]. Авторы обращают внимание на большую токсичность бензойной кислоты для кошек по сравнению с мелкими лабораторными грызунами из-за низкой способности к глюкуронидации у этого вида животных [13].

При ингаляционном воздействии кристаллической бензойной кислоты $ЛК_{50} > 12,2$ мг/л (крысы, 4 часа). В течение первых 24 часов и в последующий период наблюдения (14 дней) животные имели нормальный вид; прибавка в весе не отличалась от контрольной группы. Воздействие паров бензойной кислоты в концентрации 0,026 мг/л/1 час на крыс приводило к слезотечению, снижению двигательной активности; гибели животных не отмечалось [14].

$ЛД_{50}$ при накожном воздействии на кроликов (брита кожа, экспозиция 24 часа под окклюзионной повязкой) > 10000 мг/кг [14]. При нанесении на кожу кроликов бензойной кислоты в виде сухого кристаллического порошка или в форме пасты раздражающее действие или отсутствовало, или было слабо выражено (максимальная оценка 1,66 по 8-балльной шкале Draize [14]).

В опытах с инстилляцией в глаз порошка бензойной кислоты оценка раздражающего действия составила от 50/110 (без промывания глаз после инстилляций) [20], от 65/110 баллов [14] до 108/110 (с промыванием глаз после инстилляций) [18].

Сенсибилизирующим действием бензойная кислота не обладает. В максимизационном тесте на морских свинках не отмечалось положительной реакции на индукцию и разрешающую дозу 10–20%-го раствора бензойной кислоты в воде [21]. В тесте Buehler на морских свинках, в тесте с отеком уха и тесте локального лимфатического узла мыши [21, 22] также не выявлено признаков сенсибилизирующего действия бензойной кислоты.

Оценивая данные по острой токсичности в соответствии с Гигиенической классификацией пестицидов [23], бензойную кислоту следует отнести к пестицидам III класса опасности (лимитирующий показатель – ингаляционная токсичность), по раздражающему действию на слизистые оболочки глаз бензойная кислота относится к I классу опасности.

Подострая токсичность. Данные по токсичности бензойной кислоты и её солей при

повторных введениях *per os* ограничены; они представлены результатами исследований, выполненными не в соответствии с современными требованиями и часто недостаточно документированы. Однако можно сделать вывод, что бензойная кислота имеет низкую токсичность при повторных введениях.

При скармливании крысам бензойной кислоты в дозе 2250 мг/кг в течение 5 дней отмечалось истощение, атаксия, тоноклонические судороги и патогистологические изменения в головном мозгу в виде некроза паренхиматозных клеток *stratum granulosum* зубчатой фации и коры грушевидной доли; летальность составляла около 50% животных. В ряде случаев наблюдались кишечные кровотечения при дозе 825 мг/кг/день (5–35-дневные аппликации) [24] или при 65–647 мг/кг в течение 28 дней [14]. Клинические проявления – снижение потребления корма и замедление роста в отсутствие патогистологических изменений. Не ясным было происхождение статистически достоверного снижения относительной массы почек при дозе 324 мг/кг без патогистологических изменений в них [14]. Результаты этих двух исследований имели определенные недостатки (отсутствие данных гематологических, клинических и биохимических исследований, неполные патогистологические исследования), не позволившие выявить недействующие дозы (NO(A)EL).

Более информативны данные исследований, проведенные с бензоатом натрия при скармливании крысам в течение 10–42 дней. В этих исследованиях при дозах > 1358 мг/кг были отмечены изменения содержания холестерина в сыворотке крови и увеличение относительной массы печени. Патогистологические изменения в печени, увеличение относительной массы почек, нарушение функции центральной нервной системы (судороги) были очевидными после воздействия дозы 1800 мг/кг; недействующим уровнем доз бензоата натрия в опытах на крысах при 30-дневном скармливании принята доза 1090 мг/кг; LOAEL при 10-дневном скармливании – 1358 мг/кг/день [25].

В подостром опыте на кошках недействующие уровни доз – 130–160 мг/кг (23-дневное скармливание); при дозах 300–420 мг/кг в течение 3–4 дней наблюдались судороги, гиперестезия, тревожное поведение; патогистологические изменения состояли в набухании гепатоцитов с инфильтрацией макрофагов и фибробластов, набухании почечных трубочек. Патологических изменений в головном и спинном мозге не выявлено [19]. Как считают эксперты, такие относительно небольшие значения недействующих доз объясняются

несвойственному другим видам низкому содержанию глицина в организме кошек, участвующему в основном механизме детоксикации бензойной кислоты в организме.

Накожные аппликации бензойной кислоты кроликам NZ в концентрациях 100, 500 и 2500 мг/кг не явились причиной изменений в поведении, массе органов, клинических биохимических показателей или выживаемости животных.

При подостром ингаляционном воздействии на крыс бензойной кислоты (испытанные концентрации – 25, 250 или 1200 мг порошка бензойной кислоты на м³; экспозиция 6 часов в день; продолжительность воздействия – 4 недели) при концентрации 25 мг/м³ наблюдались случаи воспаления интерстициальной ткани и интерстициальный фиброз в трахее и легких. При концентрации 250 мг/м³ наблюдалось раздражение верхних дыхательных путей, на что указывали воспалительный экссудат вокруг носа; значительно сниженной была абсолютная масса почек у самок. При высшей концентрации погибло по одному самцу и самке, наблюдалось значительное снижение массы тела, а также количества тромбоцитов у самцов и самок, относительной и абсолютной массы печени у самцов и массы трахея+легкие у самок [26].

Субхроническая токсичность. Исследования субхронической токсичности проведено в опытах на крысах со скормливанием животным корма, содержащего 0, 1, 2, 4 или 8% бензоата натрия (эквивалентно дозам – 0, 640, 1320, 2620 или 6290 мг/кг) на протяжении 90 дней [27]. При высшей дозе имело место снижение прироста массы тела, увеличение смертности до 50% животных и относительных масс почек и печени, гистопатологические изменения в печени (детализация этих изменений не приводится); предположительно, значение NOAEL = 640 мг/кг. Исследование проведено на ограниченном количестве животных (по 5 крыс обоего пола в группе) и оно признано таким, что не соответствует современным требованиям к исследованиям такого рода.

Хроническая токсичность и канцерогенность. Два исследования в режиме хронических воздействий бензойной кислоты на крыс были проведены в опытах со скормливанием животным корма, содержащего 1,5% бензойной кислоты в течение 18 месяцев (≈750 мг/кг/день). Общим в клинической картине было снижение прибавки в массе тела и потребления корма; летальность в одном из этих исследований составила 15/50 животных обоего пола против 3/25 в контроле; других сведений о результатах этих исследований не представлено [28].

В смешанном исследовании по изучению влияния бензойной кислоты на 4 поколения животных, крысам скормливали корм, содержащий 0, 0,5 или 1,0% бензойной кислоты (0; 250 или 500 мг/кг). Продолжительность воздействия была следующей: поколение 1 (родительские животные) и поколение 2 – в течение всей жизни; поколение 3 – 16 недель; поколение 4 – до наступления беременности после спариваний. Во всех 4-х поколениях не отмечалось влияния бензойной кислоты на массу тела, прибавку в массе тела, потребление корма и массу внутренних органов; не наблюдалось влияния воздействия также на фертильность и лактацию. Животные 3-го поколения были умерщвлены через 16 недель (после лактационного периода детенышей); патогистологических изменений не обнаружено. В представленных данных нет указаний на то, какие внутренние органы были подвергнуты исследованиям, однако принимая во внимание заключение о тщательности проведенной работы и авторитет автора, можно предположить высокое качество проведенных исследований, касающихся изучения печени, почек, сердца, мозга и гонад. Как показали результаты, продолжительность жизни животных, получавших корм с содержанием 0,5% бензойной кислоты (250 мг/кг), увеличивалась по сравнению с контролем. Значение NOAEL по результатам этих исследований – 500 мг/кг/день [29].

В исследованиях по изучению хронической токсичности и канцерогенности бензоатом натрия на крысах (скармливание корма с содержанием бензоата натрия, эквивалентного дозам 0, 700 или 1400 (самцы) и 0, 290 или 580 мг/кг (самки) наблюдалась высокая летальность животных в первые 16 месяцев за счет интеркуррентной микоплазматической инфекции и сиалодакриаденита. Всего погибло около 100 животных, включая контроль, с явлениями геморрагической пневмонии и абсцессов легких. Все выжившие животные были умерщвлены между 18 и 25 месяцами опыта и подвергнуты патогистологическим исследованиям. Не отмечалось клинических признаков, которые могли бы быть связаны с воздействием, за исключением небольших отличий в средней массе тела и уровня летальности между опытными и контрольной группами животных [30].

В исследованиях хронической токсичности и канцерогенности с бензоатом натрия на мышах albino Swiss (с питьевой водой; содержание бензоата натрия, эквивалентно дозам 5960 мг/кг – самки и 6200 мг/кг – самцы) отличий в выживаемости животных по сравнению с контролем не выявлено, равно как и не установлено отличий по частоте и локализации опухолей. Это

исследование оценено экспертами, как полностью удовлетворяющее требованиям как по количеству животных, так и по качеству и полноте проведенных гистопатологических исследований, хотя результаты статистики появления опухолей и данные гистопатологических исследований не приводятся [31].

На основании результатов этих исследований, а также хронических исследований, проведенных на крысах с бензойной кислотой, можно сделать вывод об отсутствии канцерогенного действия у бензойной кислоты и бензоата натрия.

Генотоксичность. Бензойная кислота не проявляла генотоксических свойств в тесте Эймса с метаболической активацией или без неё [32–35]. Только в одном рекомбинантном тесте с *Bacillus subtilis* H17 и M455 получен позитивный результат [30], однако в связи с отсутствием деталей этого эксперимента его валидность не может быть оценена. Тест сестринских хроматидных обменов в лимфоцитах крови человека, изучение хромосомных aberrаций на клетках золотистого китайского хомячка были отрицательными, но сомнительными без метаболической активации [33, 36–38].

Как и в случае с бензойной кислотой, бензоат натрия в рекомбинантном тесте с *Bacillus subtilis* H17 и M455 дал позитивный результат [34, 39]. Хотя бензоат натрия в цитогенетическом тесте с клетками WI–38 дал отрицательный результат в отсутствие метаболической активации [39], четко выраженные положительные результаты (в отличие от отрицательного результата с бензойной кислотой) были получены в тесте сестринских хроматидных обменов и хромосомных aberrаций с клетками CHL/CHO и DON или клетками лимфоцитов человека без метаболической активации [16, 33, 41]. Однако из-за неполноты данных (представлены только результаты опытов) нет возможности оценить, являются ли положительные результаты признаком цитотоксических эффектов.

Валидными признаны исследования *in vivo*, в которых бензоат натрия был протестирован с отрицательным результатом в цитогенетическом тесте на клетках костного мозга крысы после однократной и многократных аппликациях *per os* в дозе 5000 мг/кг [39].

В исследовании на мышах при дозе 5000 мг/кг признаков мутагенной активности в генетическом тесте с промежуточным хозяином не выявлено [39]. Однако в тесте доминантных леталей на крысах (испытанная доза 5000 мг/кг; самцы спаривались с интактными самками в течение 7-й или 8-й недель от начала воздействия) были отмечены некоторые статистически значимые и дозозависимые признаки на

7-й неделе: снижение индекса фертильности при однократном и многократном введении бензоата натрия и увеличение количества преимплантационных потерь после однократной аппликации [39].

Таким образом, исследования бензойной кислоты в опытах *in vitro* не выявили очевидных признаков генотоксического действия; вместе с тем, исследования, проведенные в опытах *in vivo*, не дают четкого ответа на этот вопрос. Бензоат натрия также оказался неактивным в опытах с использованием бактериальных тест-систем, в то время как на клетках млекопитающих тесты на генотоксичность имели стабильно позитивный ответ. Кроме того, в исследованиях *in vivo* (тест доминантных леталей на крысах) также был получен положительный результат, что не даёт оснований исключать генотоксическую активность бензоата натрия.

Репродуктивная токсичность. В единственном исследовании, указанном выше [29], у крыс со скормливанием 375 или 750 мг/кг/день бензойной кислоты во всех 4-х поколениях её влияния на репродуктивную функцию (индекс фертильности, лактационный индекс) не установлено. Значение NOAEL для всех поколений, подвергшихся воздействию (родительских животных, поколений F₁ и F₂), ≥ 750 мг/кг/день

В заключении экспертов ICPS [42] указывается, что на основании имеющихся данных формально не представляется возможным оценить репродуктивные эффекты бензойной кислоты и бензоата натрия.

Токсическое влияние на развитие. Сведения по исследованиям токсического влияния бензойной кислоты касаются опыта, проведенного на беременных самках крыс Wistar, которым вводили вещество в желудок в карбоксиметилцеллюлозе в дозе 510 мг/кг/день на 9-й день беременности. Воздействие бензойной кислоты в таком режиме не приводило к гибели животных или резорбции плодов: имевшие место в 3% случаев отклонения в развитии были сопоставимы с группой контрольных животных [43].

Изучение тератогенной активности бензоата натрия проведено в нескольких сериях исследований на разных видах животных. При введении в желудок беременным крысам Wistar, мышам CD–1, кроликам Dutch–belted, золотистым хомячкам в период активного органогенеза не было выявлено влияния воздействия на нидации, выживаемость беременных самок или плодов, количество аномалий внутренних органов или скелета, отличающегося существенно от контрольной группы животных [43]. По мнению авторов, недействующие уровни для беременных самок при

изучении тератогенной активности бензоата натрия могут быть установлены на значении высших из испытанных доз (175 мг/кг — для крыс и мышей; 250 мг/кг — для крольчих и 300 мг/кг — для хомячков).

В исследованиях, проведенных на беременных крысах со скормливанием корма, содержащего 1%, 2%, 4% или 8% бензоата натрия (эквивалентно 700, 1310, 1875 или 2965 мг/кг/день) в течение всей беременности наблюдались серьезные нарушения гомеостаза у беременных самок, эмбрио- и фетотоксичность и аномалии развития плодов. Авторы считают эти явления признаком истощения животных вследствие снижения усвояемости корма самками. Величина NOAEL = 1310 мг/кг/день [44].

По данным о влиянии бензоата натрия на развитие при внутрибрюшинном введении недействующий уровень — 1000 мг/кг/день [45].

Исследования, проведенные на яйцах кур Леггорн с одной инъекцией 5 мг бензоата натрия на яйцо, LOEC для нейрональных клеток сетчатки глаза эмбриона — 34,7 ммоль/л; скрининговый тест, проведенный с концентрацией 0,1 мг бензоата натрия на эмбрион, не вызывал эффекта на эмбриотоксичность или тератогенную активность [46–48].

Токсичность для человека. В сообщениях Агентства по пищевым продуктам и лекарствам США и Всемирной организации здравоохранения приводятся данные относительно имевших место в прошлом отравлениях бензойной кислотой или бензоатом натрия. Однако ограниченное количество случаев этих наблюдений (как правило, — единичных) делает их значение в рассматриваемых целях ничтожно малым. Об отсутствии проявлений вредного действия при разовом приеме 10000 мг бензойной кислоты или 1000 мг/день — в течение 92 дней сообщается [49].

В другом исследовании с участием добровольцев, которые принимали бензойную кислоту в дозах 1000, 1500, 2000 или 2500 мг/день в течение 5 дней, отмечали достаточно выраженные симптомы интоксикации — чувство дискомфорта и недомогания, сопровождающееся тошнотой, головной болью, слабостью; объективными признаками были явления ожога и воспалительных изменений пищевода [50].

При приеме 30–400 мг/день бензойной кислоты с едой в течение 62 дней мужчины-добровольцы (6 человек) жаловались на недомогание. У них обнаружены нарушения в картине крови, составе мочи, нарушение азотистого баланса [51]. Прием однократной дозы 2000–3000 мг бензоата натрия вызывал симптомы интоксикации, подобные описанным для бензойной кислоты [50].

Бензоат натрия применяется для лечения

больных с симптомами гипераммониемии, вызванной врожденным нарушением синтеза мочевины, для создания альтернативного пути экскреции азота. Терапевтические дозы в течение года колеблются в пределах 250 — 500 мг/кг/день [51–56] [11]. При таких дозах клинические признаки интоксикации возникают довольно редко и в большинстве случаев ограничиваются тошнотой и рвотой, особенно после внутривенного вливания.

Анализ данных по изучению токсикологических свойств. Как следует из приведенных данных, с позиций современных требований к пестицидам токсикологические свойства бензойной кислоты представлены не в полном объеме. Описательная часть результатов изучения эффектов крайне лаконична и недостаточна. Из всего массива информации лишь результаты изучения острой токсичности и мутагенной активности могут претендовать на полноту исследований, соответствующих современным требованиям.

При подострых воздействиях бензойной кислоты (от 2–4 до 28–42 дней) на двух видах животных (крысы и кошки) описаны клинические проявления, интегральные, биохимические, гематологические показатели, данные анализов мочи и гистопатологических исследований. На основании этих данных можно сделать вывод о том, что бензойная кислота в этом режиме воздействия, как и при однократных аппликациях, обладает нейротоксическим действием, проявляющимся в виде возбуждения, атаксии, тоноклонических судорог с гистопатологическими признаками поражения головного мозга — некрозом интерстициальных клеток *stratum granulosum* зубчатой фасции и коры грушевидной доли (крысы). Другая сторона проявлений токсического действия — кишечные кровотечения, дегенеративные изменения в печени, почках, легких. Данные об эффективных уровнях воздействия отсутствуют.

Более полная информация представлена по результатам подострых опытов с бензоатом натрия на крысах и мышах. Исследования, проведенные на крысах Fisher344 [25] с дозами 0–1358–1568–1800 мг/кг, являются единственными, заслуживающими положительной оценки по признакам полноты изложения результатов. Однако они не удовлетворяют современным требованиям к продолжительности эксперимента и не дают оснований для суждения о недействующем уровне.

Пакет дискретных величин доз, удовлетворяющих определению недействующей, максимально переносимой и пороговой дозы, получен только в подострых (35 дней) опытах на мышах Swiss [31], которые имели целью

выявить МПД в опытах по изучению канцерогенной активности.

Результаты исследований субхронической токсичности представлены только опытами на крысах с бензоатом натрия [27]. Релевантность этого исследования представляется недостаточной из-за недопустимо малой выборки и отсутствия описания гистопатологических изменений во внутренних органах.

Исследования хронической токсичности бензойной кислоты предпринимались трижды [28, 29]. Во всех случаях они оказались неприемлемыми для использования в обосновании ДСД. В двух случаях, по существу, не было выбора доз для исследования (испытывалась одна доза, оказавшаяся токсичной); в третьем исследовании признаков токсического действия на рост и развитие животных, продолжительность жизни, абсолютную и относительную массу органов для двух последовательных поколений животных не отмечалось вплоть до дозы ≈ 500 мг/кг. Гистопатологические исследования были проведены на животных 3-го поколения (через 16 недель после воздействия); результаты этих исследований не приводятся.

Результаты изучения хронической токсичности и канцерогенности бензоата натрия на крысах и мышах положительно оцениваются экспертами с точки зрения релевантности. Вместе с тем, абсолютно провальными следует считать исследования на крысах, в которых наблюдалась гибель 14,5% животных в первые 16 месяцев и около 100 животных — в последующий период (18–24 месяца). Отсутствуют комментарии по испытанным дозам и наблюдавшимся существенным (почти в два раза) различиям в массе тела между самками и самцами.

Заключение об отсутствии канцерогенной активности делается на основании только результатов исследования с бензоатом натрия на мышах albino Swiss в течение всей жизни с подробным описанием гистопатологических изменений без статистического анализа частоты и локализаций наблюдавшихся опухолей.

Данные по репродуктивной токсичности бензойной кислоты ограничены результатами исследований на 4-х поколениях крыс по показателям индексов фертильности и лактации, не дающими полного представления о комплексе репродуктивных индексов и влиянии на потомство.

Заключение о токсическом влиянии бензойной кислоты на развитие дано только на основании опытов на 7-и самках крыс Wistar (per os, на 9-й день беременности в дозе (510 мг/кг), из которых следует, что уровень резорбции плодов в родительском поколении и количество аномалий развития плодов в поколении F₁ были сопоставимы с контролем.

Исследование в полном объеме, соответствующее современным требованиям, проведено с бензоатом натрия на крысах Wistar (скармливание с диетой на 1–20 день беременности). В результате этих исследований был установлен NOAEL = 1310 мг/кг на основании цепи проявлений токсического действия при высших дозах (снижение массы тела и потребления корма, повышенная летальность, судороги, адинамия, отек, анофтальмия, микрофтальмия, гидроцефалия и др.).

Результаты изучения генотоксических свойств бензойной кислоты и бензоата натрия не дают оснований утверждать, что эти соединения безопасны. Так, исследования *in vivo* с бензойной кислотой не проводились, а выводы о результатах опытах *in vivo* с бензоатом натрия неоднозначны: в тесте доминантных летелей на крысах установлены статистически достоверные и дозозависимые изменения в репродуктивном статусе — снижение индекса фертильности и увеличение количества преимплантационных потерь [39].

Оценивая в целом результаты исследований по изучению токсикологических свойств бензойной кислоты и бензоата натрия с позиции соответствия современным требованиям к пестицидам, следует отметить, что они представлены не в полном объеме. По существу ни один эффект воздействия при разных дозовых режимах и направлениях не имеет полного описания или требуемого набора видов экспериментальных животных. Рекомендованная величина допустимой суточной дозы [10] — 5 мг/кг основана на результатах смешанного хронического опыта на 4-х поколениях крыс с NOAEL = 500 мг/кг. Эта доза была высшей из испытанных; при ней отсутствовали существенные отличия от показателей гомеостаза группы контрольных животных; коэффициент безопасности — 100. Таким образом, доза, послужившая реперной точкой для расчета ДСД, не имеет достаточно полного экспериментального обоснования и, тем не менее, эта величина ДСД рекомендована наиболее авторитетными в мире организациями в качестве стандарта в оценке риска бензойной кислоты и бензоата натрия для здоровья человека. Для принятия такого решения могли иметь значения факты, непосредственно не связанные с токсикологической оценкой бензойной кислоты. Это, прежде всего, — повсеместное распространение бензоатов в окружении человека и многолетний опыт их безопасного использования в сферах, непосредственно связанных со здоровьем — пищей и питьем, медикаментами, косметикой и т.д. Широко используется также бензойная кислота в химической промышленности (производство фенола, капро-

лактама, диэтилен- и дипропиленгликолей, адгезивов, полимеров и др.), производстве слабоалкогольных и освежающих напитков, фруктовой продукции, хлебобулочных изделий и др. Бензоат натрия используется как консервант в производстве маринадов, соусов, фруктовых соков, жидких лекарственных форм, антимикробных агентов в съедобных покрытиях пищевых продуктов и другой продукции. Бензойная кислота входит в состав многих растений в качестве конечного продукта, а также промежуточного метаболита. Наивысшая концентрация безойной кислоты наблюдается в некоторых ягодных культурах; она присутствует в тканях животных и продукции животноводства (молоке и молочных продуктах, яйцах, мясе). Максимальное содержание бензойной кислоты в пищевых продуктах в США ограничено 0,1%; в некоторых странах это значение находится в пределах 0,15–0,25% [57]; в Европейском Союзе максимально-допустимый уровень бензойной кислоты – 0,015–0,5% [58]. По данным ВОЗ содержание бензойной кислоты в молоке и молочных продуктах – 6 мг/кг; в йогурте – 10–40 мг/кг; кислом бифидомолоке – 12,5–20 мг/кг; в кефире – 10–25 мг/кг; фруктовом йогурте – 12,2–56 мг/кг; сметане – 11–18 мг/кг; твёрдом сыре – 1 – 52 мг/кг; в сыре с плесенью и слизью – 1 – 341 мг/кг; в сыворотке – 1–15 мг/кг.

Пищевая потребительская корзина в Украине может содержать до 1000 мг бензойной кислоты на 1кг пищевых продуктов или около 3000 мг/человека в день. На этом фоне рекомендованное значение допустимой суточной дозы бензойной кислоты для человека (5 мг/кг/день или 300 мг/человека/день) составит около 3% –10% от допустимого содержания бензойной кислоты в пищевых продуктах.

Другим важным аргументом являются данные о судьбе бензойной кислоты в окружающей среде. Скорость деградации бензойной кислоты колеблется в широких пределах в зависимо-

сти от тестируемой матрицы окружающей среды (например, дождевые осадки, озерная вода, сточные воды, почва и т.д.) и концентрации вещества в матрице. Больше 2–х дней необходимо для того, чтобы в воде разложилось до 40% бензойной кислоты при концентрации её ниже 20 мг/л. Быстрая минерализация наблюдается в образцах грунтовых вод и поверхностном слое почвы. В грунтовых водах период полураспада бензойной кислоты до CO_2 в аэробных условиях составляет 41 час при первоначальной концентрации 1–100 мкг/л [59]. Период полураспада – 7,3 и 18,2 часа – рассчитан, соответственно, для аэробных и анаэробных условий в поверхностном слое почвы крытого лизиметра (первоначальная концентрация бензойной кислоты – 1 мг/кг сухой почвы; конечный продукт разложения – $^{14}\text{CO}_2$) [60].

В анаэробных и аэробных условиях выделен ряд микроорганизмов, вероятно, участвующих в процессах деградации бензойной кислоты. Они включают грибы (*Rhodotorula glutinis*), дрожжеподобные грибы [61], плесени (*Penicillium frequentans*) [62] и такие бактерии, как *Alcaligenes denitrificans* [63], *Rhodopseudomonas palustris* и другие линии денитрофицирующих псевдомонад [64, 65] и *Desulfomicrobium escambiense* [66].

Выводы

На основании приведенных данных можно сделать вывод о том, что бензойная кислота – нестойкий продукт в воде и почве, с невыраженной способностью к био- и геоаккумуляции. Это в совокупности с имеющимися токсикологическими данными и с учетом принятых в Украине принципов комплексного гигиенического нормирования позволяет рекомендовать значение допустимой суточной дозы бензойной кислоты в Украине – 5 мг/кг/день. Эта доза полностью поглощается количеством бензойной кислоты в пищевом рационе человека и превышение её a priori не может иметь нежелательных последствий для здоровья человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Закон України «Про захист рослин» и Закон України «Про Пестициди і агрохімікати»
2. OECD SIDS, BENZOATES, UNEP Publication, SIDS Initial Assessment Report for 13th SIAM, Nov. 2001
3. BENZOIC ACID, Monograph, vol.1, Nov. 2000)
4. Concise International Chemical Assessment Document 26 “BENZOIC ACID AND SODIUM BENZOATE”, World Health Organization, Geneva, 2001)
5. US FDA (1972a) GRAS (Generally Recognized As Safe) food ingredients: benzoic acid and sodium benzoate. Washington, DC, US Food and Drug Administration.
6. US FDA (1973) Evaluation of the health aspects of benzoic acid and sodium benzoate as food ingredients. Bethesda, MD, US food and Drug Administration, Life Sciences Research Office (PB–223 837).
7. Kubota K. Determination of benzoic acid and hippuric acid in human plasma and urine by high performance liquid chromatography / K. Kubota, Y. Horai, K. Kushida, T. Ishizaki // Journal of chromatography. – 1988. – V. 425. (1). – P.67–75.
8. Kubota K. Dose-dependent pharmacokinetics of benzoic acid following oral administration of sodium benzoate to humans / K. Kubota, T. Ishizaki // European journal of clinical pharmacology. – 1991. – V.41 (4). – P.363–368.
9. Feldmann R.J. Absorption of some organic compounds through the skin in man / R.J. Feldmann, H.I. Maibach // Journal of investigative dermatology. – 1970. – V. 54. – P.399–404.
10. WHO (1996) Toxicological evaluation of certain food additives. Prepared by the 46th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva, World Health Organization (WHO Food Additives Series 37).

11. Feillet F. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders / F. Feillet, J.V. Leonard // Journal of inherited metabolic Disease, Suppl. – 1998. – V. 21 (1). – P.101–111.
12. Bridges J.W. The fate of benzoic acid in various species/ J.W. Bridges, M.R. French, R.L. Smith, R.T. Williams // Biochemical journal. – 1970. – V.118. – P.47–51.
13. Williams R.T. Comparative patterns of drug metabolism / R.T. Williams // Federation proceedings. – 1967. – V.26. – P.1029–1039.
14. Benzoic acid. – Bio–Fax, Northbrook, IL, Industrial Bio–Test Laboratories, Inc. – 1973.
15. McCormick G.C. A comparison of the acute toxicity, distribution, fate, and some pharmacologic properties of the non benzenoid aromatic compound azoouic acid with those of benzoic and naphthoic acids in mice / G.C. McCormick // – Dissertation abstracts international, B35(10):5029B–5030B. – 1974
16. Abe S. Chromosome aberrations and sister chromatic exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals/ S. Abe, M. Sasaki // Journal of the National Cancer Institute. – 1977. – V. 58 – P.1635–1641.
17. Smyth H.F. Further experience with the range finding test in the industrial toxicology laboratory/ H.F. Smyth, C.P. Carpenter // Journal of industrial hygiene and toxicology. – 1948. – V.30. – P.63–68.
18. Akute orale Toxizität / Untersuchung zur Haut und Schieimhautverträglichkeit. Wuppertal (unpublished report) – Bayer AG – 1977.
19. Bedford P.G.C. Experimental benzoic acid poisoning in the cat / P.G.C. Bedford, E.G.C. Clarke // Veterinary record. – 1972. – V.90. – P.53–58.
20. Primary eye irritation of benzoic acid to rabbits. – St. Louis, MO, Monsanto Company, Environmental Health Laboratory. – 1983.
21. Development and validation of an alternative dermal sensitization test: the mouse ear swelling test (MEST) / S.C. Gad, B.J. Dunn, D.W. Dobbs [et al.] // Toxicology and applied pharmacology. – 1896. – V.84. – P.93–114.
22. Gerberick G.F. Examination of the local lymph node assay for use in contact sensitization risk assessment / G.F. Gerberick, R.V. House, E.R. Fletcher, C.A. Ryan // Fundamental and applied toxicology. – 1992. – V.19. – P.438–445.
23. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності, ДСанПіН 8.8.1.002–98, Київ, 1989.
24. Kreis H. Physiologische und morphologische Veränderungen an Ratten nach peroraler Verabreichung von Benzoesäure / H. Kreis, F. Frese, G. Wilmes // Food and cosmetics toxicology. – 1967. – V.5 – P.505–511
25. Fujitani T. Short–term effect of sodium benzoate in F344 rats and B6C3F₁ mice / T. Fujitani // Toxicology letters. – 1993. – V. 69. – P.171–179.
26. Four week subacute inhalation toxicity study of benzoic acid in rats Velsicol Chemical Corp Report prepared by International Research and Development Corporation, Mattawan, MI, for Velsicol Chemical Corporation, Chicago, IL (FYI–OTS–1281–0147). – 1981.
27. Deuel H.J.J. Sorbic acid as a fungistatic agent for foods. 1. Harmlessness of sorbic acid as a dietary component / H.J.J. Deuel, R. Alfin–Slater, C.S. Weil, H.F. Jr Smyth // Food research. – 1954. – V.19. – P.1–12.
28. Marquardt P. (1960) Zur Verträglichkeit der Benzoesäure / P. Marquardt // Arzneimittel–Forschung, – 1960. – V.10. – P.1033.
29. Kieckebusch W. Die Verträglichkeit der Benzoesäure im chronischen Fütterungsversuch/ W. Kieckebusch, K. Lang // Arzneimittel– Forschung. – 1960. – V.10. – P.1001–1003.
30. Sodemoto Y. Report of carcinogenesis bioassay of sodium benzoate in rats: absence of carcinogenicity of sodium benzoate in rats / Y. Sodemoto, M. Enomoto // Journal of environmental pathology and toxicology. – 1980. – V. 4. – P.87–95.
31. Toth B. Lack of tumorigenicity of sodium benzoate in mice / B. Toth // Fundamental and applied toxicology. – 1984. – V. 4. – P. 494–496.
32. McCan J. Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals / J. McCan, E. Choi, E. Yamasaki, B.N. Ames // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1975. – V. – 72 (12). – P. 5135–5139.
33. Primary mutagenicity screening of food additives used in Japan / T. Sofuni, K. Yoshikawa [et al.] // Food and chemical toxicology. – 1984. – V.22 (8). – P. 623–636.
34. SOS–inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in Salmonella typhimurium TA 1538/pSK1002: examination with 151 chemicals / S.L. Nakamura, Y. Oda, T. Shimada [et al.] // Mutation research. – 1978. – V.192. – P. 239–246.
35. Salmonella mutagenicity tests: IV. Results From the testing of 300 chemicals / E. Zieger, B. Anderson, S. Haworth, T. [et al.] // Environmental and molecular mutagenesis, Suppl. – 1988. – V. – 11 (12). – P. 1–158.
36. Inhibitors of poly (adenosine diphosphate ribose) induced sister chromatid exchanges / A. Oikawa, H. Tohda, M. Kanai [et al.] // Biochemical and biophysical research Communications. – 1980. – V.97(4). – P. 1311–1316.
37. Epstein–Barr virus–transformed human lymphoblastoid cells for study of sister chromatid exchange and their evaluation as a test system / H. Tohda, K. Horaguchi, K. Takahashi [et al.] // Cancer research. – 1980. – V.40. – P. 4775–4780.
38. Jansson T. In vitro studies of the biological effects of cigarette smoke condensate. III Induction of SCE by some phenolic and related constituents derived from cigarette smoke / T. Jansson, M. Curall, A. Hedin, C.R. Enzell // Mutation research. – 1988. – V. 206 – P.17–24.
39. Ishizaki M. The DNA damaging activity of natural Hardin and synthetic food additives. Shokuhin Eiseigaku Zasshi / M. Ishizaki, S. Ueno // Journal of the Food Hygiene Society of Japan/ – 1898. – V.30 – P.447–451.
40. Inshidate M. Chromosome tests with 134 compounds of Chinese hamster cells *in vitro* – a screening for chemical carcinogenesis/ M. Inshidate, S. Odashima // Mutation research. – 1977. – V.48. – P.337–354.
41. Xing W. A comparison of SCE test in human lymphocytes and Vicia faba: a hopeful technique using plants to detect mutagens and carcinogens / W. Xing, Z. Zhang // Mutation research. – 1990. – V.241. – P. 109–113.
42. Benzoic acid. Geneva, IPCS International Chemical Safety Card – World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0103). – 1993.
43. Teratologic evaluation of FDA 71–37 (sodium benzoate). US FDA East Orange, NJ, US Food and Drug Administration, Food and Drug Research Laboratory. – 1972.
44. Studies on effects of sodium benzoate on fetuses and offspring of Wistar rats / H. Onodera, T. Ogiu, C. Matsuoka [et al.] // Eisei Shikensho Hokoku. – 1978. – V. 96. – P. 47–55 (in Japanese) cited in WHO, 1996).
45. Minor J.L. A comparison of the teratogenic properties of sodium salicylate, sodium benzoate, and phenol / J.L. Minor, B.A. Becker // Toxicology and applied pharmacology. – 1971. – V.19. – P.373.
46. Verrett M.J. Toxicity and teratogenicity of food additive chemicals in the developing chicken embryo / Verrett MJ, Scott WF, Reynaldo EF, Alterman EK, Thomas CA // Toxicology and Applied Pharmacology. – 1980. – V.56 – P. 265–273.
47. Jelinek R. Chick embryotoxicity screening test – 130 substances tested / Jelinek R, Peterka M, Rychter Z // Indian journal of experimental biology. – 1985. – V.23. – P. 588–595.
48. Evaluation of chick embryo neural retina cell culture as a screen for developmental toxicants / G.P. Daston, O. Baines, E. Elmore [et al.] // Fundamental and applied Toxicology. – 1995. – V.26. – P. 203–210.
49. Gerlach V. VII. Summary of the results / Gerlach V // In: Physiological activity of benzoic acid and sodium benzoate / V. Gerlach // Wiesbaden, Verlag von Heinrich Staadt [cited in US FDA, 1972a].
50. Wiley H.M. Influence of benzoic acid and benzoates on digestion and health / H.M. Wiley, W.O. Bigelow // Bulletin 84, Part IV. Bureau of Chemistry, US Department of Agriculture [cited in US FDA, 1972].

51. Chittenden RH, Long JH, Hezter CA (1909) Chemical bulletin, 88. US Department of Agriculture [cited in WHO, 1996].
52. Batshaw M.L. Evidence of lack of toxicity of sodium phenylacetate and sodium benzoate in treating urea cycle enzymopathies / M.L. Batshaw, S.W. Brusilow // Journal of inherited metabolic disease. – 1981. – V.4. – P. 231.
53. Green T.P. Oisposition of sodium benzoate in newborn infants with hyperammonemia / T.P. Green, R.P. Marchessault, O.K. Freese // Journal of pediatrics. – 1983. – V.102. – P. 785–790.
54. Batshaw M.L. Treatment of urea cycle disorders / M.L. Batshaw, P.S. Monahan // Enzyme. – 1987. – V.38. – P. 242–250.
55. O'Connor J.E. The potentiation of ammonia toxicity by sodium benzoate is prevented by L-carnithine / J.E. O'Connor, M. Costell, S. Grisolia // Biochemical and biophysical research communications. – 1987. – V.145. – P. 817–824.
56. Trembaly G.C. The biochemistry and toxicology of benzoic acid metabolism and its relationship to the elimination of waste nitrogen / G.C. Trembaly, I.A. Qureshi // Pharmacology and therapeutics. – 1993. – V.60. – P. 63–90.
57. Friedman L.J. Food additives. In: Kroschwitz J, Howe-Grant M, eds. Kirk-Othmer / L.J. Friedman, C.G. Greenwald // Encyclopedia of chemical technology. – 1994. – V. 11. – P. 805–833.
58. Fragrances and other materials in deodorants: Search for potentially sensitizing molecules using combined GC-MS and structure-activity relationship (SAR) analysis / S.C. Rastogi, J.P. Lepoittevin, J.D. Johansen [et al.] // Contact dermatitis. – 1998. – V. 39(6). – P. 293–303.
59. Ventullo R.M. Metabolic diversity and activity of heterotrophic bacteria in ground water / R.M. Ventullo, R.J. Larson // Environmental toxicology and chemistry. – 1985. V. 4. – P. 759–771.
60. Ward T.E. Characterizing the aerobic and anaerobic microbial activities in surface and subsurface soils / T.E. Ward // Environmental toxicology and chemistry. – 1985. – V. 4. – P. 727–737
61. Kocwa-Haluch R. Easy and inexpensive diffusion tests for detecting the assimilation of aromatic compounds by yeast-like fungi. Part 11. Assimilation of aromatic acids / R. Kocwa-Haluch, M. Lemek // Chemosphere. – 1995. – V. 31(11/12). – P. :4333–4339
62. Hofrichter M. Abbau aromatischer Kohlenwasserstoffe durch den Schimmelpilz Penicillium (requentans Bi 7/2. Gas- und Wasserfach/ – / M. Hofrichter, W. Fritsche // Wasser-Abwasser. – 1996. – V.137 – P. 199–204
63. Miguez C.B. Uptake of benzoic acid and chloro-substituted benzoic acids by Alcaligenes denitrificans BRI 301 O and BRI 6011/ C.B. Miguez, C.W. Greer, J.M. Ingram, R.A. MacLeod // Applied and environmental microbiology. – V.61. – P. 4152–4159
64. Biochemistry of anaerobic biodegradation of aromatic compounds. In: Ratledge C, ed. Biochemistry of microbial degradation. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers / G. Fuchs, M. el Said Mohammed, U. Altenschmidt [et al.] // – 1993 – P. 513–553.
65. Harwood C.S. Shedding light on anaerobic benzene ring degradation: a process unique to prokaryotes? / C.S. Harwood, J. Gibson // Journal of bacteriology. – 1997. – V.179. – P. 301–309
66. Sharak Genthner B.R. Reduction of 3-chlorobenzoate, 3-bromobenzoate, and benzoate to corresponding alcohols by Desulfomicrobium escambiense, isolated from a 3-chlorobenzoate-dechlorinating coculture / B.R. Sharak Genthner, G.T. Townsend, B.O. Blattman // Applied and environmental microbiology. – 1997. – V.63. – P. 4698–4703.

ОБГРУНТУВАННЯ ДОПУСТИМОЇ ДОБОВОЇ ДОЗИ БЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ В УКРАЇНІ

Кирсенко В.В., Яструб Т.А., ГУ «ІНСТИТУТ МЕДИЦИНИ ПРАЦІ НАМН УКРАЇНИ», М. КИЇВ, УКРАЇНА

РЕЗЮМЕ. Мета роботи. Обгрунтувати величину допустимої добової дози на підставі аналізу даних літератури.

Методи досліджень. Огляди літератури з фізико-хімічних, токсикологічних та екогігієнічних властивостей бензойної кислоти: OECD SIDS, «BENZOATES», UNEP Publication, SIDS Initial Assessment Report for 13th SIAM, Nov. 2001, «BENZOIC ACID», Monograph, vol.1, Nov. 2000, Concise International Chemical Assessment Document 26 «BENZOIC ACID AND SODIUM BENZOATE», World Health Organization, Geneva, 2001 та ін., регуляторні акти (регіональні та/або національні) з дозвільними процедурами або процедурами, що рекомендуються, Американського агентства харчових продуктів і лікарських засобів (US FDA), Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO), Об'єднаної комісії експертів з харчових добавок FDA(WHO (JECFA), Наукової комісії з харчових продуктів Європейського Союзу (EU ECF) та ін..

Результати. Бензойна кислота запропонована для реєстрації в Україні як фунгіцид проти різноманітної гнилі на бульбах картоплі та коренеплодах цукрового буряку. Хоча токсикологічні властивості бензойної кислоти у минулому добре вивчені, вони не відповідають у повному обсязі вимогам щодо токсикологічних досьє на пестициди. Це не дає можливості для наукового обгрунтування гігієнічних нормативів, зокрема допустимої добової дози (ДДД). На підставі аналізу всієї сукупності токсикологічних даних, інформації з метаболізму та поведінки бензойної кислоти в об'єктах довкілля зроблено спробу логіко-інтуїтивно підходу до обгрунтування величини ДДД, яка запропонована для затвердження в якості гігієнічного нормативу в Україні.

Висновки. Для бензойної кислоти – нестійкого продукту у воді та ґрунті, з невизначними властивостями до біо- і геоаккумуляції, у сукупності з наявними токсикологічними даними і з урахуванням прийнятих в Україні принципів комплексного гігієнічного нормування значення допустимої добової дози рекомендується на величині – 5 мг/кг/день. Ця доза повністю поглинається кількістю бензойної кислоти у харчовому раціоні людини і перебільшення її a priori не може мати небажаних наслідків для здоров'я людини.

Ключові слова: бензойна кислота, токсикологічні властивості, поведінка в об'єктах довкілля, допустима добова доза.

SUBSTANTIATION OF ACCEPTABLE DAILY INTAKE OF BENZOIC ACID IN UKRAINE

V.V. Kirsenko, T.A. Yastrub, SI "INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL HEALTH OF AMS OF UKRAINE"

SUMMARY. The purpose of the work. To substantiate the meaning of the acceptable daily intake based on analysis data of the literature

Methods of Research. Peer review on physical/chemical, toxicological and ecological/hygienic properties of benzoic acid: OECD SIDS, «BENZOATES», UNEP Publication, SIDS Initial Assessment Report for 13th SIAM, Nov. 2001, «BENZOIC ACID», Monograph, vol.1, Nov. 2000, Concise International Chemical Assessment Document 26 «BENZOIC ACID AND SODIUM BENZOATE», World Health Organization, Geneva, 2001 and others, regulatory acts (regional and/or national) with authorization or recommendation procedure US FDA, WHO, FDA(WHO (JECFA), (EU ECF

Results. Benzoic acid is proposed as fungicide against gray rot of potatoes and sugar ast beets. Toxicological properties of benzoic acid investigated in past in detail though it don't meet the up-to-date requirements toxicological dossier for pesticides a complete dimensions. This does not enable for scientific substantiation of the hygienic standards and in particular – acceptable daily intake (ADI). It was madan attempt logic- intuitive substantiated approaches to feasibility of ADI based on all whole set of toxicological data, information on the metabolism and fate of environmental for propose its value as hygienic standards in Ukraine

Conclusions. For benzoic acid – non stable agent in water and soil with ulterior ability to bio- and geoaccumulation, whole toxicological data and accordance with principles of complex hygienic standardization adopted in Ukraine meaning of the acceptable daily intake is 5 mg/kg. This ADI value is taken up human every diet and a priori cannot have adverse effects on human health

Key words: benzoic acid, toxicological properties, fate in air, water and soil, acceptable daily intake.

Надійшла до редакції 24.10.2013