



Жолдакова З.И.¹, Сеницына О.О.², Харчевникова Н.В.¹, Печникова И.А.¹,
Мамонов Р.А.¹, Беляева Н.И.¹

Корректировка предельно допустимой концентрации бензойной кислоты и бензоата натрия в воде на основе современных данных (обзор литературы)

¹ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, 119121, Москва, Россия;

²ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Мытищи, Россия

Коррекция устаревших предельно допустимых концентраций (ПДК) веществ в воде должна быть основана на обобщении результатов ранее проведённых исследований и новых данных литературы. На примере бензойной кислоты и бензоата натрия как широко распространённых в окружающей среде рассмотрена возможность корректировки действующей ПДК в воде по данным литературы. Дана сравнительная оценка методов расчёта ПДК в соответствии с международными подходами и методами, принятыми в России. Установленная на международном уровне величина максимальной недействующей дозы (МНД) основана на данных, не соответствующих требованиям ОЭСР или отечественным нормативным документам. В современных работах представлены новые данные о механизмах и проявлениях вредного действия бензойной кислоты и бензоата натрия. Эти данные свидетельствуют о полипатогенетическом проявлении токсического действия бензойной кислоты, что характерно для большинства химических соединений. Результаты опытов на животных показали, что бензойная кислота и бензоат натрия оказывают вредное воздействие на центральную нервную систему, в частности, значительно ухудшают память и координацию движений. Осуществлён прогноз безопасных уровней бензойной кислоты и бензоата натрия на основании двух подходов — определения ПДК в воде по установленной на международном уровне допустимой суточной дозе (ДСД) в соответствии с международными требованиями (1,7 мг/л) и расчёта по экспериментальным данным в соответствии с требованиями отечественных методических документов (0,6 мг/л). Токсичность бензойной кислоты и бензоата натрия определяется бензоат-ионом, что позволяет рекомендовать единый норматив для двух соединений на уровне 0,6 мг/л, санитарно-токсикологический показатель вредности, 2-й класс опасности. При рассмотрении возможности и путей гармонизации методологии нормирования веществ в воде с международными подходами необходимо учесть глубокие исследования учёных нашей страны, касающиеся накопления эффекта интоксикации при длительном воздействии веществ на организм, реакций адаптации и срыва адаптационно-приспособительных реакций и развития новых реакций во времени.

Ключевые слова: бензойная кислота; бензоат натрия; ПДК в воде

Для цитирования: Жолдакова З.И., Сеницына О.О., Харчевникова Н.В., Печникова И.А., Беляева Н.И. Корректировка ПДК бензойной кислоты и бензоата натрия в воде на основе современных данных (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2021; 100(10): 1064-1069. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-10-1064-1069>

Для корреспонденции: Печникова Ирина Александровна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. профилактической токсикологии и медико-биологических исследований ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва. E-mail: IPechnikova@espmz.ru

Участие авторов: Жолдакова З.И. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Сеницына О.О. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Харчевникова Н.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Мамонов Р.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Печникова И.А. — сбор и обработка материала, написание текста; Беляева Н.И. — сбор и обработка материала, написание текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 20.03.2021 / Принята к печати 28.09.2021 / Опубликовано 31.10.2021

Zoya I. Zholdakova¹, Oksana O. Sinitsyna², Nina V. Kharchevnikova¹, Irina A. Pechnikova¹,
Roman A. Mamonov¹, Nadezhda I. Belyaeva¹

Scientific substantiation of Maximum Permissible Concentrations (MPCs) for benzoic acid and sodium benzoate in water based on modern data (literature review)

¹Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, 119121, Russian Federation;

²Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytischy, 141014, Russian Federation

Correction of outdated MPCs for substances in water should be based on a generalization of the results of previous studies and the new literature data. On the example of benzoic acid and sodium benzoate, which are widespread in the environment, the possibility of adjusting the current MPC in water according to literature data is considered. A comparative assessment of the methods for calculating the MPC following international approaches and practices adopted in Russia are given. The internationally set maximum allowable dose (MAD) is based on data that does not comply with Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) requirements or domestic regulations. Modern works present new data on the mechanisms and manifestations of the harmful effects of benzoic acid and sodium benzoate. These data indicate the multipathogenetic representation of the toxic effect of benzoic acid, which is typical for most chemical compounds. The results of experiments on animals showed benzoic acid and sodium benzoate to harm the central nervous system. In particular, they significantly impair memory and coordination of movements. A forecast of safe levels of benzoic acid and sodium benzoate was carried out based on two approaches - determination of MPC in water according to the internationally established allowable daily intake (ADI) according to international requirements (1.7 mg/l) and calculation based on experimental

data following the requirements of domestic methodological documents (0.6 mg/l). The toxicity of benzoic acid and sodium benzoate is determined by the benzoate ion, which makes it possible to recommend a single standard for two compounds at the level of 0.6 mg/l, a sanitary and toxicological hazard index, hazard class 2. When considering the possibility and ways of harmonizing the methodology for the regulation of substances in water with international approaches, it is necessary to take into account the deep research of scientists of our country concerning the accumulation of the effect of intoxication with prolonged exposure to substances on the body, adaptation responses, and disruption of adaptive responses and the development of new responses over time.

Keywords: benzoic acid; sodium benzoate; maximum permissible concentration (MPC) in water

For citation: Zholdakova Z.I., Sinitsyna O.O., Kharchevnikova N.V., Pechnikova I.A., Mamonov R.A., Belyaeva N.I. Scientific substantiation of maximum permissible concentrations (MACs) for benzoic acid and sodium benzoate in water based on literature data and modern methodological approaches (literature review). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100(10): 1064–1069. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-10-1064-1069> (In Russ.)

For correspondence: Irina A. Pechnikova, MD, PhD, leading researcher of the Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Biomedical Agency (Centre for Strategic Planning, Moscow, 119121, Russian Federation. E-mail: IPechnikova@cspmz.ru

Information about the authors:

Zholdakova Z.I., <https://orcid.org/0000-0001-5658-623X> Sinitsyna O.O., <https://orcid.org/0000-0002-0241-0690> Pechnikova I.A., <https://orcid.org/0000-0003-1927-7432> Kharchevnikova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-7579-7339> Mamonov R.A., <https://orcid.org/0000-0002-6540-6015>

Contribution: Zholdakova Z.I. – the concept and design of the study, writing the text; Sinitsyna O.O. – the concept and design of the study; Kharchevnikova N.V. – the concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text; Pechnikova I.A. – collection and processing of material, writing the text; Mamonov R.A. – the concept and design of the study, writing the text; Belyaeva N.I. – collection and processing of material, writing the text. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: March 20, 2021 / Accepted: September 28, 2021 / Published: October 31, 2021

В начале двухтысячных годов проведено сравнение отечественных предельно допустимых концентраций (ПДК) в воде и международных нормативов [1]. Было показано, что большинство зарубежных и отечественных нормативов совпадают, что обусловлено едиными подходами к методам изучения токсичности веществ в России и мировой практике (OECD Test Guidelines). Именно этим объясняется совпадение большинства ПДК веществ, установленных для питьевой воды по лимитирующему санитарно-токсикологическому показателю вредности, со стандартами ВОЗ и других стран. Вместе с тем использование результатов исследования токсичности для обоснования нормативов имеет свои особенности в России и за рубежом. Поэтому ПДК веществ, установленных по общесанитарному и органолептическому показателям вредности, часто являются более строгими в России, но для 18 веществ величины отечественных ПДК были выше. Анализ показал, что более высокие нормативы характерны для веществ, о которых со временем стало известно, что они могут вызывать канцерогенный и/или мутагенный эффекты. Эти данные послужили толчком к гармонизации нормативов, которая была осуществлена Г.Н. Красовским и Н.А. Егоровой в отношении ряда преимущественно канцерогенных веществ [2].

Для дальнейшего совершенствования методов обоснования ПДК представляет интерес сравнение нормативов, установленных по методикам, принятым за рубежом, с представленными в российских нормативных документах.

Исследования, проведённые в нашей стране в конце прошлого века, были направлены на обоснование ПДК в воде с учётом трёх показателей вредности. Анализ материалов из базы данных Watertox [3] и международных критериев и методов позволил доказать возможность и необходимость исключения общесанитарного показателя вредности из числа критериев при установлении ПДК веществ в воде [4].

В качестве примера изучена бензойная кислота, которая считается малоопасной, и на международном уровне в 90-х годах XX века в результате обобщения данных [5, 9] была рекомендована допустимая суточная доза (ДСД) 5 мг/кг массы тела. Вместе с тем эта величина установлена в результате анализа кратковременных воздействий вещества в высоких дозах, дальнейших расчётов с использованием коэффициентов неопределённости, учитывающих меж- и внутривидовые различия, различия между сроками эксперимента и длительностью жизни человека, дополнительную опасность отдалённых эффектов, степень полноты имеющихся данных, степень выраженности наблюдаемых изменений и др. На каждый источник неопределённости вводится фактор, равный 1–10, и они перемножаются [30].

В нашей стране в эти же годы проведены исследования по обоснованию ПДК бензойной кислоты, на основании которых была установлена ПДК на уровне 0,6 мг/л по общесанитарному лимитирующему показателю вредности¹.

Вместе с тем отечественные научные материалы по обоснованию ПДК также не содержат данных о хроническом воздействии бензойной кислоты на организм. Они не соответствуют требованиям Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) ни по дизайну экспериментов (высокие дозы, кратковременные исследования), ни по исследованным показателям эффектов интоксикации. В связи с этим возникла необходимость корректировки норматива бензойной кислоты в воде.

В последнее время появились новые результаты исследований трансформации и токсичности вещества в окружающей среде и в организме.

Бензойная кислота является природным соединением. Содержится в клюкве, чернике, бруснике, малине, коре вишнёвого дерева. На протяжении многих лет благодаря антисептическим свойствам она используется в пищевой промышленности как природный консервант (E210) при изготовлении продуктов питания, напитков. Как продукт промышленного синтеза применяется в парфюмерно-косметической, химической промышленности, используется в сельском хозяйстве, а также как лекарственное средство при лечении генетических заболеваний, связанных с нарушением цикла мочевины в организме, и в других отраслях [6]. Поступает в организм человека преимущественно с пищевыми продуктами.

По химическому строению бензойная кислота относится к классу одноосновных карбоновых кислот ароматического ряда. Структурная формула соединения ароматического ряда – C_6H_5COOH (CAS 65-85-0).

Бензойная кислота в промышленных масштабах производится путём окисления толуола. Помимо этого вещество получают из бензотрихлорида [7].

Производным бензойной кислоты является бензоат натрия. Структурная формула C_6H_5COONa (CAS 532-32-1).

Широко применяется в пищевой, медицинской и фармацевтической промышленности, в технике [8]. Физико-химические свойства представлены в табл. 1.

В окружающей среде бензойная кислота деградирует с выделением CO_2 , при этом скорость деградации бензойной

¹ Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. Гигиенические нормативы ГН 2.1.5.1315-03. URL: <https://docs.cntd.ru/document/901862249> (дата обращения: 24.09.2020 г.).

Таблица 1 / Table 1

Физико-химические свойства бензойной кислоты и бензоата натрия
Physicochemical properties of benzoic acid and sodium benzoate

Свойства Properties	Бензойная кислота Benzoic acid	Бензоат натрия Sodium benzoate
Внешний вид, запах Appearance, smell	Продолговатые кристаллы белого цвета с характерным блеском Oblong crystals of white color with a characteristic luster	Белый порошок без запаха или с незначительным запахом бензальдегида Odorless white powder or with a slight benzaldehyde odor
Молекулярная масса, г/моль Molecular mass, g/mol	122.12	144.1
Растворимость Solubility	В спиртах, воде, жирах 0,29 г/л бензойной кислоты в воде при 20 °С In alcohols, water, fats 0.29 g/l benzoic acid, in water at 20 °C	В воде при 30 °С составляет 62,87 г/100 мл In the water at 30 °C is 62.87 g/100 ml
pH	Около 4 (раствор в воде) About 4 (solution in water) 2,8 (насыщенный раствор при 25 °С) 2.8 (saturated solution) at 25 °C	8 (водный раствор слабощелочной) 8 (slightly alkaline water solution)
Плотность, г/см ³ Density, g/cm ³	1.3	1.50

кислоты зависит от объекта окружающей среды, условий и концентрации вещества [9, 10]. Бензойную кислоту можно отнести ко второму классу по стабильности².

Бензойная кислота быстро всасывается через органы ЖКТ, метаболизируется в печени, экскретируется с мочой. Основной метаболит – N-бензоилглицин [5, 11–13].

Одним из факторов, влияющих на биотрансформацию бензойной кислоты, является аскорбиновая кислота и ионы металлов.

Аскорбиновая кислота является натуральным компонентом многих продуктов и часто добавляется в продукты питания и напитки как витаминная добавка и для обеспечения стабильности и всё чаще используется как антиоксидант. Переходные металлы, например Cu (II) и Fe (III), могут катализировать одноэлектронное восстановление кислорода аскорбиновой кислотой для получения супероксидного анион-радикала, который подвергается спонтанному диспропорционированию с образованием перекиси водорода. Последующее катализируемое металлом восстановление H₂O₂ аскорбиновой кислотой может генерировать гидроксильный радикал [14]. В связи с этим одновременный приём продуктов, содержащих аскорбиновую и бензойную кислоты, а также соли меди и/или железа, может приводить к образованию токсичного и канцерогенного свободного бензола.

В работе [15] изучена вероятность образования бензола *in vitro* при трансформации бензойной кислоты в кислой среде при pH 2,0–5,0. Образование бензола линейно увеличивалось по мере снижения pH: максимальное количество бензола образовывалось при pH 2,0, что приближается к pH желудочного сока; при росте pH от 3,0 до 5,0 резко снижалось количество бензола, а в реакции смеси при pH 7,0 он не был обнаружен. Ориентировочные расчёты показали, что из 900 мг бензоат-иона может образоваться до 0,003 мг бензола. Подобное соотношение свидетельствует об отсутствии вероятности образования бензола в желудке в опасных концентрациях.

При пересмотре ПДК следует учесть, что бензойная кислота обладает биоцидным действием широкого спектра. Опыт изучения ряда средств дезинфекции позволил заключить, что в концентрациях, вызывающих бактерицидный и бактериостатический эффекты, препараты опасны для здоровья человека [16]. Эти данные требуют пересмотра отношения к бензойной кислоте как безопасному веществу.

² Методические указания по обоснованию гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования: МУ 2.1.5.720-98. М. 1998 г. 45 с.

Подробный обзор публикаций и анализ их соответствия современным требованиям к проведению токсикологических экспериментов сделан в относительно недавней работе [5] в связи с обоснованием допустимой суточной дозы бензойной кислоты как действующего вещества фунгицида «Кагатник ПК» на Украине. В частности, приведены данные о следующих токсических эффектах.

Клинические признаки острой интоксикации при пероральном поступлении включали диарею, мышечную слабость, тремор, адинамию, истощение. ЛД₅₀ составила 3050 мг/кг.

При поступлении в условиях подострого эксперимента бензойной кислоты в дозе 2250 мг/кг у экспериментальных животных в течение 5 дней отмечали патологические изменения со стороны центральной нервной системы; смертность находилась на уровне 50%. Действие на желудочно-кишечный тракт (кровотечения) отмечали в работах [17, 18]. Дозу 324 мг/кг можно расценивать как пороговую по нефротоксическому эффекту (снижение массы почек без патогистологических изменений) [19].

Между тем в данных исследованиях не приведены какие-либо данные об изменении гематологических и биохимических показателей, что не даёт возможности адекватно оценить общий токсический эффект.

В хроническом эксперименте животные получали с кормом дозу ≈ 750 мг/кг/день бензойной кислоты в течение 18 мес. Летальность в этом исследовании составила 30% животных обоего пола против 12% в контроле, также отмечали значимое снижение массы тела животных и снижение потребления корма, другие сведения о результатах этих исследований не представлены [5, 20]. Бензойная кислота, как и бензоат натрия, не обладает канцерогенным эффектом.

Отдалённое действие бензойной кислоты изучали на 4 поколениях крыс, скормливая корм, содержащий 0,5 и 1% бензойной кислоты (250 и 500 мг/кг соответственно). Продолжительность воздействия составляла: 1-е поколение (родительские животные) и 2-е поколение – в течение всей жизни; 3-е поколение – 16 нед; 4-е поколение – до наступления беременности после спариваний. У всех опытных животных никаких физиологических и патогистологических изменений не обнаружено. Однако 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 составило 500 мг/кг/день [5].

Таблица 2 / Table 2

Результаты исследований действия бензойной кислоты и бензоата натрия на грызунов в экспериментах с повторным ежедневным пероральным поступлением**Investigation results of the impact of benzoic acid and sodium benzoate on rodents in experiments with repeated daily oral intake.**

Вещество Substance	Вид животного Animal species	Доза (мг/кг), способ введения Dose (mg/kg), behaviour mode	Срок эксперимента Experiment time	Максимальная неактивная доза (МНД), мг/кг Maximum inactive dose (MID), mg/kg	Минимальная действующая доза, мг/кг Minimum effective dose, mg/kg	Ведущий токсический эффект Leading toxic effect
Бензойная кислота Benzoic acid	Крысы Rats	1 доза, с кормом 1 dose, with food	5 дней (days)	—	2250	Нейротоксичность [11] Neurotoxicity [11]
	Крысы Rats	1 доза, с кормом 1 dose, with food	7–36 дней (days)	—	825	Замедление роста [11] Growth retardation [11]
	Крысы Rats	65; 324; 647 с кормом with food	28 дней (days)	65	324	Снижение массы внутренних органов [11] Decrease in the mass of internal organs [11]
Бензоат натрия Sodium benzoate	Крысы Rats	С кормом With food	10 дней (days)	—	1358	Нарушение обмена холестерина [19] Violation of cholesterol metabolism [19]
	Крысы Rats	С кормом With food	30 дней (days)	1090	1800	Нейро-, гепато- и нефротоксичность [19] Neuro-, hepato- and nephrotoxicity [19]
	Крысы Rats	640; 1320; 2620; 6290 с кормом with food	90 дней (days)	640	1320	Гепато- и нефротоксичность [11] Hepato- and nephrotoxicity [11]
Бензойная кислота Benzoic acid	Смешанный эксперимент на 4 поколениях крыс Mixed experiment on 4 generations of rats	250; 500 Хроническая токсичность, канцерогенность, эмбриотоксичность Chronical toxicity, carcinogenicity, embryotoxicity	Родительское и F1 поколения в течение всей жизни Parent and F1 generation throughout of life	—	250	Не отмечались [5] Not noted [5]
Бензоат натрия Sodium benzoate	Мыши Mice	1 доза, с питьевой водой, гистология многих органов 1 dose, with drinking water, histology of many organs	В течение всей жизни Throughout all the life	—	5960 — самки (females) 6300 — самцы (males)	Не отмечались [23] Not noted [23]
	Крысы Rats	1 доза Генотоксичность <i>in vivo</i> , тест доминантных леталей 1 dose. Genotoxicity <i>in vivo</i> , rats, test of domination lethalties	7–8 нед (weeks)	—	5000	Влияние на репродуктивную функцию [5] Impact on reproductive func- tion [5]
Бензойная кислота Benzoic acid	Крысы (на 4 поколениях) Rats (on 4 generations)	375; 750 Репродуктивная токсичность Reproductive toxicity	18 нед (weeks) Родительское, F1 и F2 поколения Parental, F1 and F2 generations	—	> 750	Влияние на репродуктивную функцию не установлено [5, 21] The effect on reproductive function not been established [5, 21]
Бензоат натрия Sodium benzoate	Крысы Rats	700; 1310; 1875; 2975 Тератогенность Teratogenicity	Время беременности Pregnancy time	1310	1875	Эмбрио- и фетотоксичность, тератогенный эффект [22] Embryo- and fetotoxicity, teratogenic effect [22]
	Мыши Mice	150; 300; 600 с питьевой водой with drinking water	4 нед (weeks)	—	130–560	Нейротоксичность [27, 28] Neurotoxicity [27, 28]

ОЭСР установлена максимальная недеятельная доза при повторном пероральном воздействии бензойной кислоты на уровне 800 мг/кг, а для её солей – 1000 мг/кг [21]. При более высоких дозах наблюдали повышенную гибель животных, снижение прибавки в весе, повреждения печени и почек. Сделан вывод, что бензойная кислота проявляет низкую токсичность при повторяющемся ежедневном введении.

Бензойная кислота, как и её производное – бензоат натрия, не проявляет генотоксических свойств в тесте Эймса с метаболической активацией или без неё, а также в тесте сестринских хроматидных обменов в лимфоцитах крови человека [5, 24].

В работе [22] изучали влияние бензоата натрия на последующее развитие потомства у крыс. Установлена величина NOAEL на уровне 1310 мг/кг, то есть близкая к среднесмертельной дозе.

В других исследованиях [25, 26] изучали генотоксическое действие бензойной кислоты и бензоата натрия на лимфоцитах человека. Лимфоциты человека инкубированы с различными концентрациями (50; 100; 200 и 500 мкг/мл) бензойной кислоты. Бензойная кислота в концентрациях 0,2 и 0,5 мг/мл вызывала значительное увеличение хромосомных aberrаций, сестринских хромосомных обменов без изменения pH среды при наличии дозовой зависимости. При действии в дозе 0,5 мг/мл в течение 24 ч и в дозах 0,1; 0,2 и 0,5 мг/мл в течение 48 ч наблюдали падение митотического индекса. Однако индекс репликаций и индекс деления ядер не изменялись. Бензоат натрия *in vitro* в дозах 0,5; 1; 1,5 и 2 мг/мл оказывал действие на лимфоциты человека в течение 24 и 48 ч. Доза 0,5 мг/мл оказалась недеятельной, остальные вызывали увеличение образования микроядер, доза 2 мг/мл вызывала разрывы хромосом. Данные литературы не позволяют однозначно оценить опасность мутагенного действия вещества.

В табл. 2 представлены обобщённые результаты исследований действия бензойной кислоты и бензоата натрия на грызунов в экспериментах с повторным ежесуточным пероральным поступлением (кратковременные, подострые и хронические эксперименты), генотоксичность, эмбриотоксичность, тератогенность, влияние на репродуктивную функцию и нервную систему [9].

Из табл. 2 видно, что, несмотря на достаточный объём выполненных исследований, включая длительные эксперименты, не были установлены сходные показатели, характеризующие хроническую токсичность. Это может быть обусловлено несоответствием дизайнов исследований с требованиями ОЭСР или с отечественными нормативными документами. Эксперименты по выявлению специфических и отдалённых эффектов показали безопасность вещества в отношении репродуктивной функции.

В современных работах представлены новые данные о механизмах и проявлениях вредного действия бензойной кислоты и бензоата натрия. Эти данные свидетельствуют о полипатогенетическом проявлении токсического действия бензойной кислоты, что характерно для большинства химических соединений.

В ряде работ [27, 28] приведены данные о том, что кратковременное пероральное воздействие бензоата натрия в высоких дозах, например, в качестве лекарственного средства для лечения гипераммонемии [29], оказывает вредное воздействие на нервную систему, вызывает синдром дефицита внимания и гиперактивность у детей, ухудшение памяти. Изучено влияние бензоата натрия на мышьяк в различных концентрациях (0,56; 1,125 и 2,25 мг/мл) или приблизительно 150; 300 и 600 мг/кг в течение 4 нед при поступлении с питьевой водой. Проведены тесты на координацию движений, успешность обучения и память. Определяли уровни малонового диальдегида (МДА), восстановленного глутатиона (GSH) и ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в сыворотке крови, активность АХЭ в головном мозге.

Результаты опытов на животных показали, что бензоат натрия значительно ухудшает память и координацию дви-

жений. Кроме того, обнаружено значительное увеличение уровня МДА в головном мозге ($p < 0,001$). Однако активность АХЭ изменялась незначительно. Эффекты наблюдали при всех испытанных концентрациях. Таким образом, дозы 130–560 мг/кг, что равно или меньше дозы 500 мг/кг (NOAEL), ранее считавшиеся безопасными, оказывали вредное воздействие на центральную нервную систему.

Анализ информации о токсичности бензойной кислоты и бензоата натрия показал, что в качестве наиболее информативной величины для обоснования ПДК бензойной кислоты и бензоата натрия можно использовать минимальную действующую дозу 130 мг/кг субхронического эксперимента.

Заключение

В связи с предложением исключить общесанитарный показатель вредности как критерий опасности веществ при обосновании ПДК в воде возникла необходимость в корректировке безопасных уровней бензойной кислоты и бензоата натрия по токсикологическому показателю вредности.

Для бензойной кислоты согласована на международном уровне ДСД на уровне 5 мг/кг массы тела человека. Содержание бензойной кислоты в продуктах питания в ряде стран ограничено; так, например, в США оно составляет 0,1%, а в странах ЕЭС – 0,15–0,25% с учётом допустимой суточной дозы 5 мг/кг массы тела [5, 11, 12]. Базы данных IRIS и ITER приводят RfD 4 мг/кг, рассчитанную с использованием коэффициента запаса 100.

В связи с этим проведён расчёт ПДК бензойной кислоты в воде с учётом данных литературы, методических указаний по обоснованию ПДК в воде³ и современных подходов к оценке опасности веществ, а также сравнение полученных разными методами величин для определения наиболее обоснованного норматива.

Обобщение данных литературы позволило осуществить прогноз безопасных уровней бензойной кислоты и бензоата натрия на основании двух подходов и дать сравнительную оценку полученных результатов.

1) Определение ПДК в воде по установленной в соответствии с международными требованиями ДСД (5 мг/кг/день).

Утверждённая международными организациями величина допустимого суточного потребления 5 мг/кг массы тела установлена с применением стандартных коэффициентов неопределённости, не учитывает стабильность и способность вызывать кумуляцию эффекта. Она предусматривает безопасное комплексное поступление в организм с воздухом, водой и пищей. Бензойная кислота постоянно присутствует в пищевых продуктах и многих напитках, что определяет незначительную долю поступления с питьевой водой. Поэтому допустимо определить долю водного фактора в 1% и обосновать МНД при поступлении с водой на уровне 0,05 мг/кг. В рекомендациях ВОЗ [30] предлагается определять дозу МНД в питьевой воде с учётом комплексного действия веществ ингаляционно и перкутанно при принятии душа от 1 до 20%. Однако в литературе отсутствуют данные об опасности бензойной кислоты при этих путях воздействия. В связи с этим можно рекомендовать дозу 0,05 мг/кг как безопасную при поступлении с водой, а ПДК для воды – на уровне 1,7 мг/л с учётом принятых за рубежом факторов экспозиции (масса тела человека – 70 кг, суточное потребление воды – 2 л).

2) Расчёт по экспериментальным данным в соответствии с МУ 2.1.5.720-98.

Данные литературы свидетельствуют о том, что бензойная кислота по острой токсичности (в среднем, по данным разных авторов, 3050 мг/кг) относится к 3-му классу опас-

³ Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. МУ 2.1.5.720-98. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава РФ, 1999. 55 с.

ности. Данные о сроках трансформации позволяют отнести её к стабильным веществам. Исходя из таблицы, в качестве наиболее обоснованной величины пороговой концентрации подострого эксперимента (ПД_{пк}) может использоваться доза 130 мг/кг. Расчёт по способности к функциональной кумуляции (3050/130 = 23,5), согласно МУ 2.1.5.720-98, позволяет отнести бензойную кислоту к 3-му классу умеренно опасных веществ. Вещество не обладает эмбриотоксическим действием. Поэтому К_д для расчёта ПД хронического действия может быть принят на уровне 3, и ПД хронического действия составит 43 мг/кг, а использование дополнительного коэффициента запаса для перехода к МНД, равного 5, приводит к МНД на уровне 8,6 мг/кг. Класс стабильности определяет необходимость применить коэффициент запаса, равный 5. Исходя из этого подхода, величина МНД составляет 1,7 мг/кг. Вместе с тем современные подходы к нормированию веществ позволяют оценить эту дозу как допустимую суточную дозу и учесть, что подавляющая доза вещества поступает в организм человека с пищевыми веществами и напитками. Поэтому доля МНД с водой не может превышать 1% от ДСД. Это позволяет рекомендовать МНД бензойной кислоты в воде на уровне 0,017 мг/кг, а ПДК – 0,6 мг/л.

Сравнение величин ПДК бензойной кислоты в воде, обоснованных с учётом зарубежных данных литературы, с использованием международных и отечественных подходов (1,7 и 0,6 мг/л соответственно), свидетельствует о необходимости рекомендовать ПДК бензойной кислоты в воде на уровне 0,6 мг/л, лимитирующий показатель вредности – санитарно-токсикологический, класс опасности – 2.

Обзор литературы показывает, что авторы исследований не делают различий между бензойной кислотой и бензоатом натрия, справедливо полагая, что токсичность этих веществ определяет бензоат-ион. Это позволяет рекомендовать единый норматив для двух соединений с указанием на то, что при совместном присутствии в воде их суммарное содержание не может превышать величину ПДК.

При рассмотрении возможности и путей гармонизации методологии нормирования веществ в воде с международными подходами необходимо учесть глубокие исследования учёных нашей страны, касающиеся накопления эффекта интоксикации при длительном воздействии веществ на организм, реакций адаптации и срыва адаптационно-приспособительных реакций и развития новых реакций во времени.

Литература

(п.п. 9–15, 17–30 см. References)

1. Синицына О.О., Красовский Г.Н., Жолдакова З.И. Критерии порогового действия химических веществ, загрязняющих различные объекты окружающей среды. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2003; (3): 17–23.
2. Красовский Г.Н., Егорова Н.А., Быков И.И. Методология гармонизации гигиенических нормативов веществ в воде. Реализация при совершенствовании водно-санитарного законодательства. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2006; (4): 32–6.
3. WATERTOХ. Эколого-гигиенические свойства химических веществ, загрязняющих окружающую среду (токсичность и опасность веществ); 02296014904.
4. Жолдакова З.И., Мамонов Р.А., Печникова И.А. Актуализация критериев и методов, используемых при обосновании безопасных уровней веществ в воде водных объектов. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2019; (8): 60–6.
5. Кирсенко В.В., Яструб Т.А. Обоснование допустимой суточной дозы бензойной кислоты в Украине. *Украинский журнал современных проблем токсикологии*. 2013; (4): 12–21.
6. Бензойная кислота. Доступно: <https://foodandhealth.ru/komponenty-pitaniya/benzoynaya-kislota/>
7. Писаренко А.П., Хавин З.Я. *Курс органической химии*. М.; 1985. Доступно: <https://chem21.info/page/19924012922323206210612509323223205095076096144/>
8. Бензоат натрия. Доступно: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/532-32-1>
16. Жолдакова З.И., Лебедь-Шарлевич Я.И., Мамонов Р.А., Синицына О.О. Совершенствование требований к контролю безопасности питьевой воды при хлорировании. *Водоснабжение и санитарная техника*. 2019; (7): 4–9.

References

1. Sinitsyna O.O., Krasovskiy G.N., Zholdakova Z.I. The criteria of threshold effects of environmental pollutants. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2003; (3): 17–23. (in Russian)
2. Krasovskiy G.N., Egorova N.A., Bykov I.I. Methodology of harmonizing hygienic standards for water substances, and its application to improving sanitary water legislation. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2006; (4): 32–6. (in Russian)
3. WATERTOХ. Ecological and hygienic properties of chemicals that pollute the environment (toxicity and hazard of substances); 02296014904. (in Russian)
4. Zholdakova Z.I., Mamonov R.A., Pechnikova I.A. Improvement of criteria and methods for justifying safe levels of substances in water. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2019; (8): 60–6. (in Russian)
5. Kirsenko V.V., Yastrub T.A. Substantiation of acceptable daily intake of benzoic acid in Ukraine. *Ukrainian Journal of Modern Problems of Toxicology*. 2013; (4): 12–21. (in Russian, Ukrainian)
6. Benzoic acid. Available at: <https://foodandhealth.ru/komponenty-pitaniya/benzoynaya-kislota/> (in Russian)
7. Pisarenko A.P., Khavin Z.Ya. *Organic Chemistry Course [Kurs organicheskoy khimii]*. Moscow; 1985. Available at: <https://chem21.info/page/19924012922323206210612509323223205095076096144/> (in Russian)
8. Sodium Benzoate. Available at: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/532-32-1>
9. Ventullo R.M., Larson R.J. Metabolic diversity and activity of heterotrophic bacteria in ground water. *Environ. Toxicol. Chem.* 1985; 4: 759–71.
10. Ward T.E. Characterizing the aerobic and anaerobic microbial activities in surface and subsurface soils. *Environ. Toxicol. Chem.* 1985; 4: 727–37.
11. WHO. Benzoic Acid and Sodium Benzoate. Concise international chemical assessment – document 26. International Programme on Chemical Safety. Geneva; 2005. Available at: https://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad26_rev_1.pdf
12. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources (ANS)2, 3 European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the re-evaluation of benzoic acid (E 210), sodium benzoate (E 211), potassium benzoate (E 212) and calcium benzoate (E 213) as food additives. Parma, Italy; 2016. <https://doi.org/10.2903/2016.4433>
13. Nair B. Final report on the safety assessment of benzyl alcohol, benzoic acid, and sodium benzoate. *Int. J. Toxicol.* 2001; 20 (Suppl. 3): 23–50. <https://doi.org/10.1080/10915810152630729>
14. Halliwell B., Gutteridge J.M. The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases. *Mol. Aspects. Med.* 1985; 8(2): 89–193. [https://doi.org/10.1016/0098-2997\(85\)90001-9](https://doi.org/10.1016/0098-2997(85)90001-9)
15. Gardner L.K., Lawrence G.D. Benzene production from decarboxylation of benzoic acid in the presence of ascorbic acid and transition metal catalyst. *J. Agricult. Food Chem.* 1993; 5(41): 693–5.
16. Zholdakova Z.I., Lebed'-Sharlevich Ya.I., Mamonov R.A., Sinitsyna O.O. Enhancement of the requirements to monitoring the safety of drinking water during chlorination. *Vodosnabzhenie i sanitarnaya tekhnika*. 2019; (7): 4–9. (in Russian)
17. Kreis H., Frese F., Wilmes G. Physiologische und morphologische Veränderungen an Ratten nach peroraler Verabreichung von Benzoeseure. *Food Cosmetics Toxicol.* 1967; (5): 505–11.
18. Bio-Fax. *Benzoic Acid*. Northbrook, IL: Industrial Bio-Test Laboratories, Inc.; 1973.
19. Fujitani T. Short-term effect of sodium benzoate in F344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicol. Lett.* 1993; 69(2): 171–9. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(93\)90102-4](https://doi.org/10.1016/0378-4274(93)90102-4)
20. Toth B. Lack of tumorigenicity of sodium benzoate in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1984; 4(3 Pt. 1): 494–6. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(84\)90208-2](https://doi.org/10.1016/0272-0590(84)90208-2)
21. Oecd sids, benzoates, UNEP Publication, SIDS Initial Assessment Report for 13th SIAM, Nov. 2001. Available at: <https://hpvchemicals.oecd.org/ui/handler.axd?id=aa89d225-a2a7-4ed5-b8d6-c06b5e30b45b>
22. Onodera H., Ogiu T., Matsuoka C., Furuta K., Takeuchi M., Oono Y., et al. Studies on effects of sodium benzoate on fetuses and offspring of Wistar rats. *Eisei Shikenjo Hokoku*. 1978; (96): 47–55.
23. Sodemoto Y., Enomoto M. Report of carcinogenesis bioassay of sodium benzoate in rats: absence of carcinogenicity of sodium benzoate in rats. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 1980; 4: 87–95.
24. Sodemoto Y., Enomoto M. Report of carcinogenesis bioassay of sodium benzoate in rats: absence of carcinogenicity of sodium benzoate in rats. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 1980; 4(1): 87–95.
25. Yılmaz S., Ünal F., Yüzbaşıoğlu D. The in vitro genotoxicity of benzoic acid in human peripheral blood lymphocytes. *Cytoechnology*. 2009; 60(1–3): 55. <https://doi.org/10.1007/s10616-009-9214-z>
26. Pongsavee M. Effect of sodium benzoate preservative on micronucleus induction, chromosome break, and Ala40Thr superoxide dismutase gene mutation in lymphocytes. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 103512. <https://doi.org/10.1155/2015/103512>
27. Khoshnoud M.J., Siavashpour A., Bakhshizadeh M., Rashedinia M. Effects of sodium benzoate, a commonly used food preservative, on learning, memory, and oxidative stress in brain of mice. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2018; 32(2). <https://doi.org/10.1002/jbt.22022>
28. Noorafshan A., Erfanzadeh M., Karbalay-Doust S. Sodium benzoate, a food preservative, induces anxiety and motor impairment in rats. *Neurosciences (Riyadh)*. 2014; 19(1): 24–8.
29. Brusilow S.W., Danney M., Waber L.J., Batshaw M., Burton B., Levitsky L., et al. Treatment of episodic hyperammonemia in children with inborn errors of urea synthesis. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310(25): 1630–4.
30. WHO. Guidelines for drinking-water quality. Geneva; 2017.