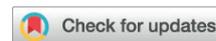


© Коллектив авторов, 2022

УДК 613.2.099: 619



Вопросы безопасного использования БАД к пище на растительной основе (обзор)

А.И. Короткова^{1,2}, О.В. Багрянцева^{2,3}, И.Е. Соколов², В.М. Глиненко⁴¹ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» Роспотребнадзора, Графский пер., д. 4, корп. 2, 3, 4, г. Москва, 129626, Российская Федерация² ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Устьинский пр-д, д. 2/14, г. Москва, 109240, Российская Федерация³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119048, Российская Федерация⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, г. Москва, 127473, Российская Федерация

Резюме

Введение. Широкое применение специализированных пищевых продуктов, в том числе БАД к пище на растительной основе, обусловлено наличием в их составе самых разнообразных биологически активных веществ. Однако некоторые растения, содержащие в своем составе такие биологически активные вещества, как пулегон, ментофуран, эстрагол, метилэвгенол, сафрол, туйон, могут оказывать негативное влияние на здоровье человека.

Цель исследования: анализ и обоснование необходимости регламентации максимально допустимых уровней содержания монотерпеноидов (пулегона, ментофурана, туйона) и алкенилбензолов (эстрагола, метилэвгенола, сафрولا) в растительном сырье и БАД к пище на его основе в соответствии с данными, представленными в настоящее время в отечественных и международных научных публикациях.

Материалы и методы. Использованы информационно-аналитические методы, методы экспертной оценки на основе обобщения и анализа современных научных исследований, опубликованных на русском и английском языках в реферативных базах данных Scopus, Web of Science, PubMed и РИНЦ за период 2001–2021 гг. Ключевые слова для поиска: пулегон, ментофуран, метилэвгенол, эстрагол, сафрол, туйон. В первоначальную выборку попало 43 статьи, из них 13 статей были исключены из выборки после первичного анализа. Отбор статей осуществлялся по принципу наличия в них сведений о метаболизме, уровнях содержания в травах и травяных чаях, токсическом действии на организм экспериментальных животных, возможном негативном влиянии на здоровье человека вышеуказанных биологически активных веществ. Авторы отобрали 30 полнотекстовых материалов, соответствующих вышеуказанным критериям. Результаты исследований систематизированы по типу интервенций.

Результаты. Анализ многочисленных исследований монотерпеноидов и алкенилбензолов говорит о токсическом действии этих групп веществ на организм подопытных животных. Международное агентство по изучению рака (IARC) классифицировало пулегон, метилэвгенол и сафрол как вещества «возможно канцерогенные для человека» (потенциально способные вызвать рак) – группа 2В. Показаны риски для здоровья человека при содержании в составе БАД к пище на растительной основе алкенилбензолов.

Заключение. Представленные данные указывают на необходимость принятия мер по ограничению использования некоторых видов растений, содержащих высокие концентрации биологически активных веществ, оказывающих негативное воздействие на организм человека, установления гигиенических нормативов содержания этих веществ в составе БАД к пище на растительной основе с целью исключения возможных рисков для здоровья потребителей при использовании такой пищевой продукции в составе рациона.

Ключевые слова: токсичность, БАД к пище, растительное сырье, пулегон, ментофуран, метилэвгенол, эстрагол, сафрол, туйон.

Для цитирования: Короткова А.И., Багрянцева О.В., Соколов И.Е., Глиненко В.М. Вопросы безопасного использования БАД к пище на растительной основе (обзор) // Здоровье населения и среда обитания. 2022. Т. 30. № 7. С. 24–32. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-7-24-32>

Сведения об авторах:

✉ **Короткова** Алена Игоревна – врач по гигиене питания отдела гигиены питания ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» Роспотребнадзора; аспирант ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; e-mail: korotkova.tendertouch@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1944-6833>.

Багрянцева Ольга Викторовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; профессор кафедры гигиены питания и токсикологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); e-mail: bagryantseva@ion.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3174-2675>.

Соколов Илья Евгеньевич – младший научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; e-mail: sokolov_iliya@yahoo.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2819-6001>.

Глиненко Виктор Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей гигиены ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; e-mail: v7986453@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-2648>.

Информация о вкладе авторов: концепция и дизайн обзорно-аналитического исследования: Короткова А.И., Багрянцева О.В.; сбор данных литературы: Короткова А.И., Багрянцева О.В., Соколов И.Е.; систематизация данных литературы: Глиненко В.М.; анализ и обобщение данных литературы: Короткова А.И.; подготовка рукописи: Короткова А.И., Багрянцева О.В. Все авторы ознакомились с результатами работы и одобрили окончательный вариант рукописи.

Соблюдение этических стандартов: данное исследование не требует представления заключения комитета по биомедицинской этике или иных документов.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

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

Статья получена: 24.05.22 / Принята к публикации: 08.07.22 / Опубликовано: 29.07.22

Issues of Safe Use of Plant-Based Food Supplements: A Review

Alena I. Korotkova,^{1,2} Olga V. Bagryantseva,^{2,3} Ilya E. Sokolov,² Victor M. Glinenko⁴¹ Center for Hygiene and Epidemiology in Moscow, Bldgs 2, 3 & 4 Graftsky Lane, Moscow, 129626, Russian Federation

² Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety,
2/14 Ustyinsky Driveway, Moscow, 109240, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Bldg 2, 8 Trubetskaya Street, Moscow, 119048, Russian Federation

⁴ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
20 Delegatskaya Street, Moscow, 127473, Russian Federation

Summary

Background: The widespread use of specialized food products, including plant-based dietary supplements, is determined by a rich variety of biologically active constituents. However, some plants containing such bioactive compounds as pulegone, menthofuran, estragole, methyleugenol, safrole, and thujone may cause adverse health effects.

Objective: To review recent domestic and international scientific papers in order to substantiate the importance of regulating maximum permissible levels of monoterpene ketones (pulegone, menthofuran, and thujone) and alkenylbenzenes (estragole, methyleugenol, and safrole) in plant raw materials and plant-based nutritional supplements.

Materials and methods: We used the keywords pulegone, menthofuran, methyleugenol, estragole, safrole, and thujone to search Scopus, Web of Science, PubMed, and RSCI abstract and citation databases and then applied information analysis and expert examination techniques to summarize research data published in Russian and English languages in 2001–2021. The initial sample consisted of 43 articles, of which 13 were excluded after initial screening. The selection criteria included availability of data on metabolism of the organic compounds in question, their levels in herbs and herbal teas, toxic effects on experimental animals, and potential adverse health effects in humans. We selected 30 full-text scientific publications and classified their data by the type of interventions.

Results: The analysis of numerous studies of monoterpene ketones and alkenylbenzenes indicates a toxic effect of these groups of compounds on experimental animals. The International Agency for Research on Cancer (IARC) has classified pulegone, methyleugenol and safrole in Group 2B, which means that they are possibly carcinogenic to humans. Human health risks from plant-based alkenylbenzenes contained in dietary supplements are also demonstrated.

Conclusion: Our findings prove the need to take appropriate risk management measures in order to limit the use of certain plant species containing high concentrations of biologically active substances posing threat to human health and to regulate their permissible levels in plant-based supplements.

Keywords: toxicity, food supplements, plant raw materials, pulegone, menthofuran, methyleugenol, estragole, safrole, thujone.

For citation: Korotkova AI, Bagryantseva OV, Sokolov IE, Glinenko VM. Issues of safe use of plant-based food supplements: A review. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2022;30(7):24–32. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-7-24-32>

Author information:

✉ Alena I. Korotkova, Food Hygienist, Food Hygiene Department, Center for Hygiene and Epidemiology in Moscow; postgraduate, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; e-mail: korotkova.tendertouch@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1944-6833>.

Olga V. Bagryantseva, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Food Toxicology and Safety Assessment of Nanotechnologies, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Professor of the Department of Food Hygiene and Toxicology, Institute of Vocational Training, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; e-mail: bagryantseva@ion.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3174-2675>.

Ilya E. Sokolov, Junior Researcher, Laboratory of Food Toxicology and Safety Assessment of Nanotechnologies, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; e-mail: sokolov_iliya@yahoo.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2819-6001>.

Victor M. Glinenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Hygiene, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University; e-mail: V7986453@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-2648>.

Author contributions: study conception and design: Korotkova A.I., Bagryantseva O.V.; data collection: Korotkova A.I., Bagryantseva O.V., Sokolov I.E.; systematization of literary data: Glinenko V.M.; data analysis and summarization: Korotkova A.I.; draft manuscript preparation: Korotkova A.I., Bagryantseva O.V. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Compliance with ethical standards: Ethics approval was not required for this study.

Funding: The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Received: May 24, 2022 / Accepted: July 8, 2022 / Published: July 29, 2022

Введение. Широкое применение специализированных пищевых продуктов, в том числе БАД к пище на растительной основе, обусловлено наличием в их составе самых разнообразных биологически активных веществ (БАВ) — пищевых волокон и их составляющих, витаминов и их активных метаболитов, макро- и микроэлементов, фитонутриентов и других минорных биологически активных веществ.

В настоящее время в составе пищевой продукции, в том числе БАД к пище, могут использоваться только растения, имеющие традиции пищевого применения¹ — утвержден перечень, включающий около 400 запрещенных при производстве БАД к пище растений и продуктов их переработки². В этот перечень вошли компоненты растительного происхождения, содержащие вещества канцерогенного, гепатотоксического и курареподобного действия, а также оказывающие наркотическое, психотропное и галлюциногенное

действие. Определены адекватный и верхний допустимый уровень суточного потребления биологически активных веществ — фитонутриентов в составе БАД к пище³. Данные вещества оказывают выраженное влияние на метаболизм и иммунный статус организма [1–3]. Однако некоторые растения, содержащие в своем составе определенные БАВ, могут оказывать негативное влияние на состояние здоровья. Так, например, растения семейства *Lamiaceae* могут оказывать гепатотоксичное действие на организм [4]. К БАВ, содержащимся в травах и растениях данного семейства и других, относятся пулегон, ментофуран, эстрагол, метилэвгенол, сафрол, туйон и их метаболиты.

Максимально допустимые уровни (МДУ) этих БАВ регламентируются в составе ароматизаторов, изготавливаемых на основе трав и пряностей, а также в пищевой продукции, полученной с использованием ароматизаторов из растительного

¹ Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 17.01.2013 № 2 «О надзоре за биологически активными добавками к пище» (зарегистрировано в Минюсте России 14.02.2013 № 27080).

² Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» (утв. Решением Комиссии Таможенного союза от 9 декабря 2011 года № 880).

³ Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) (утв. Решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 года № 299).

сырья⁴. Несмотря на большие объемы потребления (по сравнению с ароматизаторами), содержание данных БАВ не регламентируется в составе БАД к пище на основе растительного сырья, также не разработаны методы их анализа в данном виде пищевой продукции.

Цель исследования: анализ и обоснование необходимости регламентации максимально допустимых уровней содержания монотерпенов (пулегона, ментофурана, туйона) и алкилбензолов (эстрагола, метилэвгенола, сафрола) в растительном сырье и БАД к пище на его основе в соответствии с данными, представленными в настоящее время в отечественных и международных научных публикациях.

Материалы и методы. Использованы информационно-аналитические методы, методы экспертной оценки на основе обобщения и анализа современных научных исследований, опубликованных на русском и английском языках в реферативных базах данных Scopus, Web of Science, PubMed и РИНЦ за период 2001–2021 гг. Ключевые слова для поиска: пулегон, ментофуран, метилэвгенол, эстрагол, сафрол, туйон. В первоначальную выборку попало 43 статьи, из них 13 статей были исключены из выборки после первичного анализа. Отбор статей осуществлялся по принципу наличия в них

сведений о метаболизме, уровнях содержания в травах, пищевых продуктах, токсическом действии на организм экспериментальных животных, возможном влиянии на здоровье человека вышеуказанных биологически активных веществ. Авторы отобрали 30 полнотекстовых материалов, удовлетворяющих вышеуказанным критериям. Результаты исследований систематизированы по типу интервенций.

Результаты исследования. *Токсиколого-гигиеническая характеристика монотерпенов, при определенных условиях оказывающих негативное влияние на здоровье человека.*

Пулегон – оксигенированный монотерпенов, в больших количествах присутствующий в растениях семейства *Lamiaceae*. Пулегон является основным составляющим нескольких видов мяты (*Mentha*) и получаемых из них эфирных масел, в том числе мяты яблочной (*M. rotundifolia*), имбирной (*M. gentilis*), полевой (*M. arvensis*), корсиканской (*M. requienii Benth*), длиннолистной (*M. longifolia*), перечной (*M. piperita*), колосовой (*M. spicata*), европейского (*M. pulegium*) и американского пеннироля (*H. pulegioides*). Также пулегон был обнаружен в различных концентрациях в растениях семейства *Rutaceae*, *Asteraceae* (табл. 1) [5–8].

Таблица 1. Содержание пулегона в эфирном масле растений

Table 1. Levels of pulegone in essential oils of plants

Семейство / Family	Род / Genus	Вид / Type	Содержания пулегона, % от общего количества БАВ в составе эфирных масел / Proportion of pulegone in the total amount of bioactive substances in oils		
Яснотковые / Lamiaceae	Мята / Mentha	Мята европейская, европейский пеннироль / <i>M. pulegium</i>	71,3–97		
		Мята яблочная / <i>M. rotundifolia</i>	< 97		
		Мята канадская / <i>M. canadensis</i> L.	81–95		
		Мята имбирная / <i>M. gentilis</i>	< 86,2		
		Мята полевая / <i>M. arvensis</i>	< 81,5		
		Корсиканская мята / <i>M. requienii</i> Benth	< 78,4		
		Мята длиннолистная / <i>M. longifolia</i>	< 72,6		
		Мята чаберовидная / <i>M. saturejoides</i> R. Br.	40		
		Мята перечная / <i>M. piperita</i>	0,1–5,4		
	Мята колосовая / <i>M. spicata</i>	1,7–1,9			
	Амаракус / <i>Amaracus</i>	Амаракус (душица) ясеновый / <i>A. dictamnus</i> Benth.	66–85		
	Гедеома / <i>Hedeoma</i>	Американская мята, американский пеннироль / <i>H. pulegioides</i>	30–82,3		
	Многоколосник / Agastache	Многоколосник / <i>Agastache</i>	Многоколосник формозский / <i>A. formosana</i> Hayata ex Makino et Nemoto	80	
			Зизифора / <i>Ziziphora</i>	Зизифора памироалайская / <i>Z. pamiroalaica</i> Juz.	40–89
				Зизифора тонкая / <i>Z. tenuior</i> L.	60–78
Зизифора жесткая / <i>Z. rigida</i> Stapf.				70	
Зизифора Выходцева / <i>Z. vichodceviana</i> V. Tkatch. Ex Tuljaganova				61	
Зизифора пахучковидная / <i>Z. clinopodioides</i> Lam.				47–60	
Зизифора Бунге / <i>Z. bungeana</i> Juz.				55,2–56,5	
Зизифора цветоножковая / <i>Z. pedicellata</i> Pazij et Vved.				6,8–28,02	
Клиноподиум / <i>Clinopodium</i>	Клиноподиум / <i>Clinopodium</i>	Душевик мятолистный / <i>C. menthifolium</i>	< 75,2		
		Чабер / <i>Satureja</i>	Чабер душистый / <i>S. odora</i> Epling	70–75	
			Чабер двухцветковый / <i>S. biflora</i> Briq.	56–60	
Чабер абиссинский / <i>S. abyssinica</i> Briq.	48				
Розмарин / <i>Rosmarinus</i>	Розмарин / <i>Rosmarinus</i>	Розмарин обыкновенный / <i>Rosmarinus officinalis</i>	< 0,98		
		Рутовые / Rutaceae	Баросма / <i>Barosma</i>	Баросма горная / <i>B. betulina</i>	3–70
Баросма мелкогородчатая / <i>B. crenulata</i>					
Астровые / Asteraceae	Полынь / <i>Artemisia</i>	Полынь лечебная / <i>A. abrotanum</i> L.	6,2		

⁴ ТР ТС 029/2012 «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств» (принят Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 20 июля 2012 года № 58).

Пулегон легко всасывается в организме человека. Он метаболизируется до изомеров гидроксипулегона, преимущественно путем окисления в печени в 5-м, 9-м и 10-м положениях. Дополнительно 9-гидроксипулегон окисляется до ментофурана, который превращается в реакционноспособные эпоксид и альдегид (γ -кетоеналь) ментофурана. 5-гидроксипулегон превращается в пиперитенон, который затем гидроксимируется в положении 9 и далее превращается в аналогичный метаболит фурана и γ -кетоеналь. Дальнейший метаболизм γ -кетоеналя происходит с образованием 4-метил-2-циклогексена и п-крезола [5].

По результатам проведенных исследований были получены данные о гепатотоксичности пулегона. При внутрибрюшинном введении крысам разовой дозы пулегона в количестве 250 мг/кг происходило заметное снижение микросомального цитохрома P-450, амидопирин-N-деметилазы и активности глюкозо-6-фосфатазы, а также значительное увеличение уровня трансаминаз и сывороточного глутамат пирувата [9].

Согласно другим проведенным исследованиям трем экспериментальным группам животных (мышь) внутрижелудочно вводился пулегон в количестве 25, 50 и 100 мг/кг соответственно. Во всех трех группах наблюдалось угнетение активности гена CYP19A1, отвечающего за кодирование белков, а также транскрипционного фактора, регулирующего клеточный цикл, — белка p53, выполняющего функцию супрессора образования злокачественных опухолей. Вместе с тем пулегон снижал экспрессию регулятора апоптоза Bcl-2 — внутриклеточного белкового фактора, подавляющего апоптоз во многих клеточных системах, включая лимфогематопоэтические и нейрональные клетки, а также регулирующего клеточную смерть, контролируя проницаемость митохондриальной мембраны. Негативно влияя на альфа-, бета-рецепторы эстрогена, пулегон нарушал ангиогенез в яичниках, повышая атрезию фолликулов и снижая уровень эстрогена и прогестерона в сыворотке крови. При этом наблюдался дозозависимый эффект — более высокие концентрации пулегона приводили к наиболее тяжелому токсическому действию на организм экспериментальных животных [10].

В исследованиях токсичности пулегона и ментофурана (при введении по отдельности или одновременно), проводимых на крысах в течение 28 дней, для них была установлена NOEL (доза, не вызывающая заметных изменений в организме животных — по observed effect level) — 20 мг/кг массы тела и максимальный уровень суточного потребления (acceptable daily intake — ADI) — 0,1 мг/кг массы тела [11].

В результате проведенных Европейским агентством по безопасности пищевой продукции (EFSA) оценок рисков пулегона и 5 родственных ему по структуре веществ показано, что переносимая доза (TDI) пулегона составляет 0,1 мг/кг массы тела (м.т.) в сутки. Пулегон и ментофуран, вследствие их генотоксичности, не могут использоваться

в качестве вкусоароматических веществ^{5,6} [11, 12]. EFSA указало на необходимость дополнительных данных о генотоксичности пулегона (п-мента-1,4(8)-диен-3-он, FL-№: 07.127), представляющего собой альфа-, бета-ненасыщенный кетон. EFSA разрешено использование в составе ароматизаторов изопулегола (№ FL: 02.067), изопулегона (№ FL: 07.067) и изопулегилацетата (№ FL: 09.219), несмотря на имеющиеся данные, указывающие на то, что изопулегон может частично изомеризоваться в пулегон⁷.

При изучении возможных негативных последствий, связанных с употреблением пулегона, в двухнедельном исследовании подопытным животным (крысам и мышам) внутрижелудочно вводили пулегон в составе кукурузного масла из расчета дозы 0, 37,5, 75, 150, 300 или 600 мг пулегона/кг массы тела для крыс и 0, 18,75, 37,5, 75, 150 или 300 мг пулегона/кг массы тела для мышей 5 дней в неделю в течение 16 дней. В трехмесячном исследовании крысам и мышам вводили 0, 9,375, 18,75, 37,5, 75 или 150 мг пулегона/кг массы тела животного 5 дней в неделю в течение 14 недель. В двухлетнем исследовании крысам и мышам вводили 0, 18,75 (только самцам крыс), 37,5, 75 или 150 (только мышам и самкам крыс) мг пулегона/кг массы тела животного 5 дней в неделю в течение 104 недель. Результаты проведенных исследований указывают на токсическое действие, которое в определенных дозах оказывает пулегон на внутренние органы экспериментальных животных (табл. 2, 3) [5, 13, 14].

Международное агентство по изучению рака (IARC) классифицировало пулегон как вещество «возможно канцерогенное для человека» (потенциально способное вызвать рак) — группа 2B [5].

В дополнение к прямой токсичности, возникающей в результате воздействия пулегона, негативный эффект оказывают и его метаболиты, проявляя высокую гепатотоксичность.

Ментофуран — токсичный фуран-терпеноид, который также присутствует в растениях семейства *Lamiaceae*, является метаболитом пулегона и окисляется ферментами цитохрома P-450 до гепатотоксичных метаболитов, истощающих систему глутатиона.

Метаболизм ментофурана затрагивает ферменты цитохрома P450 — CYP1A2, CYP2E1 и CYP2C19, которые окисляют его до 2-гидроксиментофурана, являющегося промежуточным звеном в образовании ментлактона и изоментлактона. Метаболиты ментофурана, идентифицированные в микросомах печени человека и крысы и отвечающие за гепатотоксичность, представляют собой γ -кетоеналь и эпоксиды, образующиеся в результате окисления фуранового кольца [5, 15].

Воздействие ментофурана на макроорганизм во многом схоже с воздействием пулегона. Для человека клинические признаки интоксикации характеризуются центрилобулярным геморрагическим некрозом печени, отеком легких, кишечным кровотечением и спазмами. Существуют сообщения о смертельных исходах. Подтверждено наличие

⁵ ТР ТС 029/2012 «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств» (принят Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 20 июля 2012 года № 58).

⁶ Regulation (EC) No 1334/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on flavourings and certain food ingredients with flavouring properties for use in and on foods and amending Council Regulation (EEC) No 1601/91, Regulations (EC) No 2232/96 and (EC) No 110/2008 and Directive 2000/13/EC.

⁷ Flavouring Group Evaluation 57 (FGE.57)[1]: Consideration of two structurally related pulegone metabolites and one ester thereof evaluated by JECFA (55th meeting). May 6, 2009. doi: 10.2903/j.efsa.2009.1079

Таблица 2. Токсическое действие пулегона на внутренние органы экспериментальных животных (крысы)

Table 2. Toxic effects of pulegone on the internal organs of experimental animals (rats)

Период исследования / Study duration	Доза, мг/кг / Dose (mg/kg)	Патологические изменения внутренних органов экспериментальных животных (крысы) при внутривентральном введении пулегона / Pathological changes in the internal organs of experimental animals (rats) following intragastric administration of pulegone	
		самцы / males	самки / females
2 недели / 2 weeks	300	Все самцы крыс и почти все самки умерли до окончания исследования в связи с токсическим поражением печени – цитоплазматической вакуолизацией и некрозом / All male and almost all female rats died before the end of the study due to toxic liver injury, i.e. cytoplasmic vacuolization and necrosis	
	600		
3 месяца / 3 months	37,5	Гиперплазия костного мозга / Bone marrow hyperplasia	Изменений не обнаружено / No health effects detected
	75	Гиперплазия желчных протоков и гипертрофия гепатоцитов; гиалиновая гломерулопатия / Bile duct hyperplasia and hepatocyte hypertrophy; hyaline glomerulopathy	Минерализация железистого эпителия желудка / Mineralization of the glandular epithelium of the stomach
		Гиперплазия костного мозга / Bone marrow hyperplasia	
	150	Гипертрофия и гиперплазия желчных протоков; фокальный некроз гепатоцитов; минерализация сердца / Bile duct hypertrophy and hyperplasia; focal necrosis of hepatocytes; mineralization of the heart	Минерализация железистого эпителия желудка; гистиоцитарная инфильтрация легких и кисты яичника. 1 самка умерла на 9-й день / Mineralization of the glandular epithelium of the stomach; histiocytic infiltration of the lungs and ovarian cysts. One female rat died on the 9th day.
	Гиперплазия овальных клеток и перипортальный фиброз печени; гиалиновая гломерулопатия; гиперплазия костного мозга / Oval cell hyperplasia and periportal liver fibrosis; hyaline glomerulopathy; bone marrow hyperplasia		
2 года / 2 years	37,5	Диффузное изменение гепатоцитов; воспаление и язвы желудка / Diffuse change of hepatocytes; inflammation and stomach ulcers	Метаплазия обонятельного эпителия / Olfactory epithelial metaplasia
		Гиалиновая гломерулопатия; дегенерация обонятельного эпителия / Hyaline glomerulopathy; degeneration of the olfactory epithelium	
	75	Почечная киста, гиперплазия, воспаление, язвы и перфорация желудка. По окончании исследования выжили только 2 самца / Renal cyst, hyperplasia, inflammation, ulcers and perforation of the stomach. Only two animals survived	Метаплазия обонятельного эпителия / Olfactory epithelial metaplasia
		Диффузное изменение гепатоцитов; жировые изменения печени; гиперплазия и кисты желчных протоков; некроз гепатоцитов; гиперплазия овальных клеток печени; портальный фиброз; гиалиновая гломерулопатия; хроническая прогрессирующая нефропатия; дегенерация обонятельного эпителия / Diffuse hepatocyte changes; fatty liver changes; hyperplasia and cysts of the bile ducts; necrosis of hepatocytes; hyperplasia of oval liver cells; portal fibrosis; hyaline glomerulopathy; chronic progressive nephropathy; degeneration of the olfactory epithelium	
150	Исследования не проводились / Not studied	Диффузное изменение гепатоцитов; жировые изменения печени; гиперплазия и кисты желчных протоков; некроз гепатоцитов; гиперплазия овальных клеток печени; портальный фиброз; папилломы и карциномы мочевого пузыря; гиалиновая гломерулопатия; хроническая прогрессирующая нефропатия; дегенерация и метаплазия обонятельного эпителия. По окончании исследования ни одна самка не выжила / Diffuse changes in hepatocytes; fatty liver changes; bile duct hyperplasia and cysts; necrosis of hepatocytes; hyperplasia of oval liver cells; portal fibrosis; papillomas and carcinomas of the bladder; hyaline glomerulopathy; chronic progressive nephropathy; olfactory epithelium degeneration and metaplasia; zero survival	

гепатотоксичного эффекта. В отличие от пулегона, токсичность ментофурана не может быть снижена при помощи глутатиона [16].

При совместном изучении токсического действия структурно родственных монотерпенов пулегона и ментофурана было установлено, что ментофуран, являясь основным метаболитом пулегона, проявляет более высокую гепатотоксичность, чем пулегон, в печени экспериментальных животных (крыс). Пероральный прием пулегона в количестве 400 мг/кг и ментофурана в количестве 250 мг/кг один раз в день в течение 5 дней привели к значительному снижению уровней микросомального цитохрома P-450 и высокой гепатотоксичности у крыс. Однако при проведении 24-часового исследования на пяти прецизионных срезах тканей печени чело-

века и расчете полумаксимальной эффективной концентрации (EC50) установлено, что пулегон является более токсичным для печени человека, чем ментофуран, так как EC50 для пулегона составила 4,0 г/мг ткани, для ментофурана – 5,8 г/мг ткани. При этом во всех прецизионных срезах наблюдалось снижение экспрессии miR-155-5p, что дает возможность рассматривать miR-155-5p в качестве биомаркера токсичности пулегона [17].

Туйон – бициклический монотерпеноидный кетон, присутствующий в виде двух изомеров – (S)- α -туйон и (R)- β -туйон. (S)- α -туйон является основным компонентом западного красного кедра (*Thuja plicata* Donn ex D. Don) (63,5–84,0 %), полыни (*Artemisia genipi* Weber ex Stechm.) (79,8 %), морской полыни (*Artemisia aritime* L.) (63,3 %), туи (*Thuja occidentalis* L.) (48,7–51,5 %), шалфея (*Salvia*

Таблица 3. Токсическое действие пулегона на внутренние органы экспериментальных животных (мыши)

Table 3. Toxic effects of pulegone on the internal organs of experimental animals (mice)

Период исследования / Study duration	Доза, мг/кг / Dose (mg/kg)	Патологические изменения внутренних органов экспериментальных животных (мыши) при внутрижелудочном введении пулегона / Pathological changes in the internal organs of experimental animals (mice) following intragastric administration of pulegone	
		Самцы / Males	Самки / Females
2 недели / 2 weeks	300	Некроз печени / Liver necrosis	Цитоплазматическая вакуолизация и диффузное жировое изменение печени / Cytoplasmic vacuolization and diffuse fatty liver change
		4 самки и 1 самец умерли к пятому дню исследования в связи с токсическим поражением печени / For female and one male mice died by the fifth day of the study from toxic liver damage	
3 месяца / 3 months	37,5	Не наблюдалось никаких гистопатологических поражений, которые можно было бы отнести к введению пулегона / No histopathological lesions potentially attributed to pulegone exposure were observed	
	75		
	150		
2 года / 2 years	37,5	Множественная гепатоцеллюлярная аденома; гиалиновая гломерулопатия / Multiple hepatocellular adenoma; hyaline glomerulopathy	Изменений не обнаружено / No health effects detected
	75	Множественная гепатоцеллюлярная аденома, гепатобластома / Multiple hepatocellular adenoma, hepatoblastoma	Остеомы или остеосаркомы всех органов; остеома носа / Osteomas or osteosarcomas of all organs; nasal bone osteoma
		Неопухолевые поражения печени (прозрачные клеточные, эозинофильные и смешанные клеточные очаги; очаговое жировое изменение; гипертрофия центрилобулярных гепатоцитов; некроз; пигментация; киста и гиперплазия желчных протоков; гиперплазия овальных клеток). Гиалиновая гломерулопатия / Non-tumor liver lesions (transparent cellular, eosinophilic and mixed cellular foci; focal fatty change; hypertrophy of centrilobular hepatocytes; necrosis; pigmentation; cyst and hyperplasia of bile ducts; hyperplasia of oval cells). Hyaline glomerulopathy	
	150	Множественная гепатоцеллюлярная аденома; остеомы носа, гиперплазия и кисты желчных протоков; гиперплазия овальных клеток печени; портальный фиброз; папилломы и карциномы мочевого пузыря; гиалиновая гломерулопатия; хроническая прогрессирующая нефропатия; дегенерация и метаплазия обонятельного эпителия / Multiple hepatocellular adenoma; nasal bone osteoma, bile duct hyperplasia and cysts; hyperplasia of oval liver cells; portal fibrosis; papillomas and carcinomas of the bladder; hyaline glomerulopathy; chronic progressive nephropathy; degeneration and metaplasia of the olfactory epithelium	Гиалиновая гломерулопатия / Hyaline glomerulopathy
Комбинированные случаи гепатоцеллюлярной аденомы, карциномы или гепатобластомы. Неопухолевые поражения печени (прозрачные клеточные, эозинофильные и смешанные клеточные очаги; очаговое жировое изменение; гипертрофия центрилобулярных гепатоцитов; некроз; пигментация; киста и гиперплазия желчных протоков; гиперплазия овальных клеток). Нефропатия, застойная почка / Combined cases of hepatocellular adenoma, carcinoma or hepatoblastoma. Non-tumor liver lesions (transparent cellular, eosinophilic and mixed cellular foci; focal fatty change; hypertrophy of centrilobular hepatocytes; necrosis; pigmentation; bile duct cyst and hyperplasia; hyperplasia of oval cells). Nephropathy, congestive kidney			

officinalis L.) (13,1–48,5 %), полыни белой (*Artemisia herba-alba Asso*) (25,7–36,8 %), полыни африканской (*Artemisia afra Jacq. Ex Willd.*) (22,5 %) и полыни обыкновенной (*Artemisia vulgaris L.*) (11,4 %). (R)- β -туйон содержится в полыни (*Artemisia genipi Weber ex Stechm.*) (33,1–59,9 %), пижме (*Tanacetum vulgare L.*) (45,2 %), полыни большой (*Artemisia arborescens L.*) (34,0 %), шалфее (3,9–19,1 %), западном красном кедре (4,9–15,2 %), тую (3,14–9,9 %), белой полыни (2,0–9,0 %) и полыни африканской (8,9 %) [7]. α -Туйон более нейротоксичен, чем β -туйон. При пероральном приеме туйон может влиять на ЦНС и вызывать судороги, что говорит о том, что он может пересекать гематоэнцефалический барьер. Даже при низких дозах туйон может воздействовать на нервную ткань у крыс. Показано, что диастереомеры туйона ингибируют гамма-аминомасляную кислоту человека типа А (ГАМК)А, вызывая мышечные спазмы и судороги в дозе 5 мг/кг. СYP2A6, СYP3A4 и СYP2B6 метаболизируют α -туйон до 4- и 7-гидрокситуйона у людей. Было обнаружено, что α -туйон ингибирует СYP2A6 (концентрация полумаксимального ингибирования (IC50) = 2,34 мг/л) и СYP2B6 (IC50 = 2,66 мг/л), что может способствовать длительной и усилен-

ной α -туйоновой токсичности. Переносимая доза (TDI) туйона составляет 0,01 мг/кг массы тела в сутки [11]. Прием масла шалфея и туйи может вызывать судороги. Масло пижмы нейротоксично и также несет в себе риск возникновения судорог. Внутрижелудочное введение самкам швейцарских беременных мышей экстракта *Artemisia herba-alba* (внутрижелудочная фаза в 80 и 150 мг/кг) в течение всего периода гестации снижало фертильность, изменяло физическое развитие потомства, поддерживало функцию памяти и нейромоторный рефлекс у потомства. Водный экстракт *Artemisia herba-alba* (при 300 мг/кг/сутки) вызвал снижение коэффициента фертильности самок крыс Sprague Dawley. Исходя из полученных сведений, следует избегать потребления богатых туйоном масел во время беременности [7].

Сведения о токсичности также были получены при изучении другой группы соединений – алкенилбензолов.

Токсиколого-гигиеническая характеристика алкенилбензолов, при определенных условиях оказывающих негативное влияние на здоровье человека.

Алкенилбензолы встречаются в качестве вторичных растительных метаболитов в различных травах

и специях, например в базилике (*Ocimum nudicaule Benth.*), фенхеле (*Foeniculum vulgare Mill.*), эстрагоне (*Artemisia dracunculus L.*), корице цейлонской (*Cinnamomum rigidissimum H.T.Chang*), звездчатом анисе (*Illicium verum Hook.f.*). Представителями данной группы соединений являются метилэвгенол, эстрагол, сафрол (табл. 4) [6, 18–21].

Метаболические пути активации алкенилбензолов. Метаболические пути активации сафрола, метилэвгенола и эстрагола включают O-деалкилирование алкоксизаместителей в ароматическом кольце, эпоксилирование при двойной связи аллиловой боковой цепи и 1'-гидроксилирование аллиловой боковой цепи. 1'-гидроксиалкенилбензолы могут впоследствии быть сульфоконъюгированы. Полученные эфиры аллилового сульфата нестабильны и могут вступать в реакцию с клеточными нуклеофилами, такими как белки или ДНК, и в конечном счете инициировать и запускать серию токсических эффектов, включая белковые аномальные модификации, инактивацию ферментов, сшивку ДНК, образование иммуногенных видов, гибель клеток или онкогенную активацию. Токсикологическая значимость подчеркивается выводом о том, что введение ингибитора сульфотрансферазы (SULT) пентахлорфенола (PCP) резко снижает канцерогенную активность сафрола у грызунов. Кроме

того, реакционноспособные сульфатные эфиры могут быть получены посредством конъюгации глутатиона с образованием производных меркаптурной кислоты. N-ацетил-S-[3'-(4-метоксифенил)аллил]-цистеин – меркаптурная кислота, образованная из 1'-сульфоэстрагола, была обнаружена в моче добровольцев после употребления чая из фенхеля, содержащего примерно 2 мг эстрагола [18, 22, 23].

Эстрагол. При проведении целого ряда исследований было показано наличие гепатоканцерогенного действия эстрагола при его пероральном введении мышам и крысам в дозах 150–600 мг/кг. Однако эти дозы в значительной степени превышают возможную наибольшую дозу потребления в составе пищевых продуктов (0,05–50 мг/кг массы тела). Было также показано, что эстрагол либо не обладает мутагенной активностью, либо проявляет очень слабую мутагенную активность по отношению к *S. typhimurium* в тесте Эймса. Эстрагол и его метаболит 1'-гидроксиэстрагол способны к индукции синтеза ДНК в гепатоцитах крыс и мышей в условиях *in vitro* и *in vivo* при его введении в дозах 500, 1000 и 2000 мг/кг массы тела [16].

Присутствие эстрагола в чае из фенхеля (*Foeniculum vulgare Mill.*) подтверждено

Таблица 4. Содержание алкенилбензолов в эфирном масле растений

Table 4. Levels of alkenylbenzenes in essential oils of plant

Семейство / Family	Вид / Type	Содержание алкенилбензолов, % от общего количества БАВ в составе эфирных масел / Proportion of alkenylbenzenes in the total amount of bioactive substances in oils		
		метилэвгенол / methyleugenol	эстрагол / estragole	сафрол / safrole
Яснотковые / Lamiales	Базилик обыкновенный / <i>Ocimum nudicaule Benth.</i>	–	98	–
	Базилик душистый / <i>Ocimum basilicum L.</i>	9,27–87,04	20–89	< 1
	Базилик камфорный / <i>Ocimum canum Sims.</i>	–	52	–
	Многоколосник морщинистый / <i>Agastache rugosa</i>	83–96	–	–
	Многоколосник фенхельный / <i>Agastache foeniculum</i>	–	43–74	–
	Мелиса лекарственная / <i>Melissa officinalis L.</i>	–	< 6,3	–
Зонтичные / Apiaceae	Иссоп лекарственный / <i>Hyssopus officinalis L.</i>	0,09–3,8	4,8	–
	Кервель ажурный / <i>Anthriscus cerefolium</i>	–	< 85	–
	Испанский кервель / <i>Myrrhis odorata</i>	–	< 75	–
	Фенхель обыкновенный (зрелые семена) / <i>Foeniculum vulgare Mill.</i>	–	61,8	–
	Западный эстрагон / Western tarragon	0,51–28,87	17,26–75	–
	Восточный эстрагон / Eastern tarragon	9,59–28,40	0,29–0,31	–
	Семена японского звездчатого аниса / Japanese Star Anise seeds	9,8	–	6,6
	Семена китайского звездчатого аниса / Chinese Star Anise seeds	–	0,5–5,5	–
Астровые / Asteraceae	Семена аниса / Anise seeds	0,1–0,2	1,44–7,08	–
	Полынь эстрагонная / <i>Artemisia dracunculus L.</i>	–	60–75	–
Миртовые / Myrtaceae	Ягоды душистого перца / Allspice berries	< 62,7	–	–
Мускатниковые / Myristicaceae	Ядро мускатного ореха, Восточная Индонезия / Nutmeg kernel, Eastern Indonesia	16,7	–	1,6
	Ядро мускатного ореха, Шри-Ланка / Nutmeg kernel, Sri Lanka	0,6	–	1,4
Лавровые / Lauraceae	Авокадо / <i>Persea americana Mill.</i>	3–85	–	–
	Равенсара душистая / <i>Ravensara aromatica Sonn</i>	8,5	79,7	–
	Окотея душистая / <i>Ocotea odorifera (Vell.) Rohwer</i>	0,1–78	–	< 1
	Корица цейлонская / <i>Cinnamomum rigidissimum H.T. Chang</i>	28,62	–	61,72
Перечные / Piperaceae	Лавр благородный / <i>Laurus nobilis L.</i>	1,7–11,8	–	–
	Перец кубеба / <i>Piper cubeba L. fruit</i>	41,31	–	–
Лимонниковые / Schisandraceae	Бетельный орех / <i>Piper betle L.</i>	4,1	1,02–4,0	–
	Звездчатый анис (плоды) / <i>Illicium verum Hook.f.</i>	–	0,34–5,04	0,14

Примечание: «–» – не обнаружено.

Note: “–” not detected.

многочисленными исследованиями с использованием методов газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС). Эстрагол был обнаружен в качестве второстепенного компонента в количестве 0,8–4,1 % от общего количества летучих соединений. Согласно проведенным исследованиям, диапазон уровней содержания эстрагола в сухом фенхеле составил 0,15–13,3 мг/г, тогда как содержание эстрагола в настоях из фенхеля было значительно ниже – от 0,4 до 133,4 мкг/25 мл настоя, приготовленного из 1 г сухого материала, т. е. 0,016–5,34 мкг/мл. Определение эстрагола в инфузиях из различных широко используемых коммерческих травяных чаев на основе семян фенхеля показало, что уровни эстрагола находятся в пределах 50–250 мкг/л, в отдельных образцах достигают уровней 241–2058 мкг/л чая из чайных пакетиков. В чайных экстрактах из травяных чайных смесей типа фенхель-анис-тмин содержание эстрагола варьировалось от 4,0 до 76,7 мкг/л. При этом через час после употребления данного чайного экстракта содержание эстрагола в грудном молоке кормящих женщин составило 0,13 мкг/л. При ежедневном употреблении чая из фенхеля действие эстрагола оценивается в диапазоне 0,008–20,78 мкг/кг в день (младенцы), 0,25–5,04 мкг/кг в день (дети), 0,32–6,42 мкг/кг в сутки (женщины) и 0,15–2,93 мкг/кг в сутки (мужчины) [19, 20].

Результаты различных исследований *in vivo* показали, что лечение мышей эстраголом или его метаболитом 1'-гидроксистерраголом приводило к индукции опухоли печени. При этом мутагенные эффекты были более выражены после лечения метаболитом эстрагола. При внутрижелудочном введении эстрагола в количестве 600, 200, 66, 22 мг/кг 5 дней в неделю в течение 4 недель самцам крыс линии gpt delta rat (F344) были установлены гепатотоксические эффекты, при этом из пяти крыс, получавших максимальную дозу эстрагола, количество выживших составило две особи [20, 24].

При проведении исследований с использованием криоконсервированной клеточной линии человека НераRG, после 24-часового воздействия эстрагола в концентрации 12,5 ммоль происходило быстрое снижение жизнеспособности клеток [25].

Метилэвгенол. Исследования травяных напитков, содержащих в своем составе имбирь (*Zingiber officinale* Rosc), гвоздику (*Syzygium aromaticum* L.), корицу (*Cinnamomum burmannii* Blume), фенхель (*Foeniculum vulgare* Mill.), перец бетель (*Piper betle* L.), бадьян (*Illicium verum*), мускатный орех (*Myristica fragran*), лимонник (*Symbopogon*), показали наличие метилэвгенола в количестве от 2,6 до 443,7 мкг/г в 49 из 114 образцов, закупленных в магазинах розничной торговли. Расчетное суточное потребление метилэвгенола составило от 0,1 до 2,7 мкг/кг массы тела в сутки [26].

LD50 (среднелетальная доза) при однократном пероральном введении мышам метилэвгенола составила от 810 до 1560 мг/кг массы тела. Он является генотоксичным канцерогеном в отношении различных систем организма при его поступлении в дозе 100 мг/кг массы тела. При введении метилэвгенола в дозе 300 мг/кг массы тела было отмечено снижение массы тела у самок и самцов мышей. При введении самцам мышей

метилэвгенола в дозах 30, 100 и 300 мг/кг массы тела наблюдалось увеличение печени. У самок мышей увеличение печени наблюдалось при введении метилэвгенола в дозе 300 мг/кг массы тела. Отмечено увеличение случаев цитологических изменений, некроза тканей, подострых воспалений в тканях печени, гиперплазии желчного пузыря у самок мышей, получавших метилэвгенол в дозе 1000 мг/кг массы тела. Для самок изменения наблюдались при введении метилэвгенола в дозе 300–1000 мг/кг массы тела. При пероральном введении метилэвгенола в количестве 30 мг/кг массы тела и более наблюдалось увеличение случаев атрофии, отеков, нарушений митотического деления и кисты в железистой ткани нижнего отдела желудка. Установлена доза метилэвгенола, не вызывающая заметных изменений в организме животных (NOEL) – 10 мг/кг веса в сутки [16]. При внутрижелудочном введении метилэвгенола в количестве 100, 300, 10 мг/кг в течение 91 дня самцам и самкам крыс линии gpt delta rat (F344) у всех особей были установлены гепатокарциногенные поражения [27].

В двухлетнем исследовании группам из 50 самок и 50 самцов мышей линии В3С3F внутрижелудочно вводился метилэвгенол в 0,5 % метилцеллюлозе в количестве 0 (контроль), 37, 75 и 150 мг/кг 5 дней в неделю в течение 105 недель. Метилэвгенол вызвал значительное увеличение заболеваемости гепатоцеллюлярной аденомой, карциномой и гепатобластомой у обоих полов, при этом наблюдался дозозависимый эффект. Вместе с тем зафиксирована одна карцинома желудка у самки и две нейроэндокринные опухоли у самцов мышей [28].

Сафрол. Многочисленные исследования показали, что введение сафрала экспериментальным животным (мыши и крысы) индуцировало опухоли и приводило к канцерогенным эффектам в печени и легких. Канцерогенный эффект был опосредован активными метаболитами – 1'-гидроксисафролом или 1'-сульфоксисафролом [20, 28].

В микросомах печени человека сафрол активировался посредством CYP1A2 и продуцировал несколько реакционноспособных метаболитов, которые были идентифицированы как хинон и его таутомеры. Показано, что эти метаболиты опосредуют гепатотоксичность сафрала [4, 29].

Так же как и пулегон, IARC относит метилэвгенол и сафрол к группе 2В – вещества «возможно канцерогенные для человека» (потенциально способные вызвать рак) [27, 30].

Обсуждение. Монотерпенкетоны (пулегон, ментофуран, туйон) и алкенилбензолы (эстрагол, метилэвгенол, сафрол) в соответствии с техническим регламентом Таможенного союза ТР ТС 029/2012 «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств» запрещены для использования при производстве пищевой продукции в качестве вкусоароматических веществ. Приложением 20 данного технического регламента утверждены максимально допустимые уровни содержания этих БАВ в составе пищевых продуктов, содержащих их за счет использования растительного сырья и ароматизаторов из растительного сырья. Аналогичные требования установлены в Европейском союзе⁸.

⁸ Регламент (ЕС) № 1334/2008 Европейского Парламента и Совета от 16 декабря 2008 года по вкусоароматическим добавкам и некоторым пищевым ингредиентам, обладающим ароматическими свойствами, которые используют в пищевых продуктах и на их поверхности.

При этом ни на территории стран Таможенного союза Евразийского экономического союза, ни на территории стран Европейского союза не установлен гигиенический норматив содержания данных БАВ в БАД к пище на основе растительного сырья.

По результатам анализа данных о метаболизме пулегона в ментофуран, их взаимодействии с белками, приводящего к хронической регенеративной пролиферации клеток, которая может быть связана с канцерогенностью пулегона в печени и мочевом пузыре экспериментальных животных, Международное агентство по изучению рака (IARC) классифицировало пулегон как вещество «возможно канцерогенное для человека» (потенциально способное вызвать рак) – группа 2В. Метилэвгенол и сафрол также были отнесены к данной группе. Показаны риски здоровью при содержании в составе БАД к пище на растительной основе алкилнитробензолов (эстрагола, метилэвгенола, сафрала).

Заключение. Представленные данные указывают на необходимость принятия мер по ограничению использования некоторых видов растений, содержащих высокие концентрации биологически активных веществ, оказывающих негативное воздействие на организм человека, установления гигиенических нормативов содержания этих веществ в составе БАД к пище на растительной основе с целью исключения возможных рисков для здоровья потребителей при использовании такой пищевой продукции в составе рациона.

Список литературы / References

- Ramos da Silva LR, Ferreira OO, Cruz JN, et al. *Lamiaceae* essential oils, phytochemical profile, antioxidant and biological activities. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:6748052. doi: 10.1155/2021/6748052
- Kulkarni SA, Nagarajan SK, Ramesh V, Palaniyandi V, Selyam SP, Madhavan T. Computational evaluation of major components from plant essential oils as potent inhibitors of SARS-CoV-2 spike protein. *J Mol Struct*. 2020;1221:128823. doi: 10.1016/j.molstruc.2020.128823
- Asif M, Saleem M, Saadullah M, Yaseen HS, Al Zarzour R. COVID-19 and therapy with essential oils having antiviral, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties. *Inflammopharmacology*. 2020;28(5):1153-1161. doi: 10.1007/s10787-020-00744-0
- He S, Zhang C, Zhou P, et al. Herb-induced liver injury: phylogenetic relationship, structure – toxicity relationship, and herb-ingredient network analysis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3633. doi: 10.3390/ijms20153633
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Drugs and Herbal Products. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 108. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016. Accessed July 20, 2022. <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono108.pdf>
- Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements. *EFSA J*. 2012;10(5):2663. doi: 10.2903/j.efsa.2012.2663
- Dosoky NS, Setzer WN. Maternal reproductive toxicity of some essential oils and their constituents. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2380. doi: 10.3390/ijms22052380
- Головкин БН, Руденская РН, Трофимова ИА, Шретер АИ., Семихов В.Т. Биологически активные вещества растительного происхождения. В трех томах. Москва: Федеральное государственное унитарное предприятие «Академический научно-издательский, производственно-полиграфический и книгораспространительский центр «Наука», 2001, Т. 1. 764 с.
- Golovkin BN, Rudenskaya RN, Trofimova IA, Schroeter AI, Semikhov VF. [Biologically Active Substances of Plant Origin.] Vol. 1. Moscow: Nauka Publ.; 2001. (In Russ.)
- Božović M, Ragno R. Calamintha nepeta (L.) Savi and its main essential oil constituent pulegone: biological activities and chemistry. *Molecules*. 2017;22(2):290. doi: 10.3390/molecules22020290
- Souldouzi R, Razi M, Shalizer Jalali A, Jalilzadeh-Amin G, Amani S. Effect of (R)-(+)-pulegone on ovarian tissue; correlation with expression of aromatase Cyp19 and ovarian selected genes in mice. *Cell J*. 2018;20(2):231-243. doi: 10.22074/cellj.2018.4798
- Natural Sources of Flavours: Report No. 2. Strasbourg: Council of Europe; 2007.
- Regulations (EC) No 2232/96 and (EC) No 110/2008 and Directive 2000/13/E. *OJEU*. 2008:34-50.
- Ibrahim R, Nyska A, Dunnick J, Ramot Y. The toxicologic pathology aspects of selected natural herbal products and related compounds. *J Toxicol Pathol*. 2021;34(3):181-211. doi: 10.1293/tox.2021-0016
- National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of pulegone (CAS No. 89-82-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*. 2011;(563):1-201.
- Brewer CT, Chen T. Hepatotoxicity of herbal supplements mediated by modulation of cytochrome P450. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2353. doi: 10.3390/ijms18112353
- Багрянцева ОВ, Шатров ГН. О регламентации применения вкусоароматических веществ и вкусоароматических препаратов при производстве ароматизаторов и пищевых продуктов // Вопросы питания. 2013. Т. 82. № 1. С. 23–32.
- Bagryantseva OV, Shatrov GN. About flavoring substances and flavoring preparations regulation in the field of manufacturing of flavorings and foodstuffs. *Voprosy Pitaniya*. 2013;82(1):23-32. (In Russ.)
- Zárybnický T, Matoušková P, Lancošová B, Šubrt Z, Skálová L, Boušová I. Inter-individual variability in acute toxicity of R-pulegone and R-menthofuran in human liver slices and their influence on miRNA expression changes in comparison to acetaminophen. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1805. doi: 10.3390/ijms19061805
- Eisenreich A, Götz ME, Sachse B, Monien BH, Herrmann K, Schäfer B. Alkenylbenzenes in foods: aspects impeding the evaluation of adverse health effects. *Foods*. 2021;10(9):2139. doi: 10.3390/foods10092139
- European Medicines Agency, 2020 Public statement on the use of herbal medicinal products containing estragole, EMA/HMPC/137212/2005 Rev. 1.
- Tangpao T, Chung HH, Sommano SR. Aromatic profiles of essential oils from five commonly used Thai Basils. *Foods*. 2018;7(11):175. doi: 10.3390/foods7110175
- Alminderej F, Bakari S, Almundarij TI, Snoussi M, Aouadi K, Kadri A. Antioxidant activities of a new chemotype of *Piper cubeba* L. fruit essential oil (methyleugenol/eugenol): in silico molecular docking and ADMET studies. *Plants (Basel)*. 2020;9(11):1534. doi: 10.3390/plants9111534
- Wang YK, Li WQ, Xia S, Guo L, Miao Y, Zhang BK. Metabolic activation of the toxic natural products from herbal and dietary supplements leading to toxicities. *Front Pharmacol*. 2021;12:758468. doi: 10.3389/fphar.2021.758468
- Gori L, Gallo E, Mascherini V, Mugelli A, Vannacci A, Firenzuoli F. Can estragole in fennel seed decoctions really be considered a danger for human health? A fennel safety update. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:860542. doi: 10.1155/2012/860542
- Nohmi T, Masumura K, Toyoda-Hokaiwado N. Transgenic rat models for mutagenesis and carcinogenesis. *Genes Environ*. 2017;39:11. doi: 10.1186/s41021-016-0072-6
- Paini A, Sala Benito JV, Bessems J, Worth AP. From in vitro to in vivo: Integration of the virtual cell based assay with physiologically based kinetic modelling. *Toxicol In Vitro*. 2017;45(Pt 2):241-248. doi: 10.1016/j.tiv.2017.06.015
- Suparmi S, Ginting AJ, Mariyam S, Wesseling S, Rietjens I. Levels of methyleugenol and eugenol in instant herbal beverages available on the Indonesian market and related risk assessment. *Food Chem Toxicol*. 2019;125:467-478. doi: 10.1016/j.fct.2019.02.001
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some chemicals present in industrial and consumer products, food and drinking-water. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2013;101:9-549.
- Bode AM, Dong Z. Toxic phytochemicals and their potential risks for human cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015;8(1):1-8. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0160
- Yang AH, Zhang L, Zhi DX, Liu WL, Gao X, He X. Identification and analysis of the reactive metabolites related to the hepatotoxicity of saffrole. *Xenobiotica*. 2018;48:1164-1172. doi: 10.1080/00498254.2017.1399227
- IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man: some naturally occurring substances. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man*. 1976;10:1-342.