



Dr n. med.
Kinga Lis
ORCID
0000-0003-2651-8468

Prof. dr hab. n. med.
Zbigniew Bartuzi
ORCID
0000-0001-8328-1386

Katedra Alergologii,
Immunologii Klinicznej
i Chorób Wewnętrznych
CM w Bydgoszczy UMK
w Toruniu

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med.
Zbigniew Bartuzi

Kwas sorbowy, kwas benzoesowy i ich sole oraz parabeny jako przyczyna reakcji nadwrażliwości

Sorbic acid, benzoic acid and their salts and parabens as the cause of hypersensitivity reactions

S U M M A R Y

Preservatives are commonly used as an additive to food, cosmetics or drugs to extend their shelf life. It is estimated that we consume up to 2 kg of various additional substances annually. When using cosmetics, we also have constant direct contact with these substances. They are commonly found in medicines and recreational aids, such as plasticine masses for children. Increasingly, attention is paid to the safety of using this type of additives and the possibility of causing various adverse reactions, including allergic reactions. Sorbic acid, benzoic acid and their salts and parabens are only a small group of preservatives approved for use in Poland. The work focuses on the potential relationship of these substances with possible hypersensitivity reactions after oral, inhalation or contact exposure. The topic of probable pathophysiological mechanisms responsible for these reactions was discussed, as well as the current diagnostic possibilities of hypersensitivity to these substances.

Substancje konserwujące są powszechnie stosowane jako dodatek do żywności, kosmetyków czy leków celem przedłużenia ich trwałości. Szacuje się że rocznie zjadamy nawet do 2 kg różnych substancji dodatkowych. Używając kosmetyków mamy również stały bezpośredni kontakt z tymi substancjami. Są powszechnie obecne w lekach i środkach rekreacyjnych, jak np. masy plastyczne dla dzieci. Coraz częściej zwraca się uwagę na bezpieczeństwo stosowania tego typu dodatków oraz możliwości wywoływania przez nie różnych reakcji niepożądanych, w tym reakcji alergicznych. Kwas sorbowy, kwas benzoesowy i ich sole oraz parabeny to tylko niewielka grupa substancji konserwujących dopuszczonych do użycia w Polsce. W pracy skupiono się na potencjalnym związku tych substancji z ewentualnymi reakcjami nadwrażliwości po ekspozycji drogą doustną, inhalacyjną lub kontaktową. Poruszono temat mechanizmów patofizjologicznych odpowiedzialnych za te reakcje oraz wskazano aktualne możliwości diagnostyki nadwrażliwości na omawiane substancje.

Lis K.: Kwas sorbowy, kwas benzoesowy i ich sole oraz parabeny jako przyczyna reakcji nadwrażliwości. *Alergia*, 2022, 4; 32-39

Słowa kluczowe:

kwas sorbowy, kwas benzoesowy, sorbiniany, benzoesany, parabeny, nadwrażliwość

Key words:

sorbic acid, benzoic acid, sorbates, benzoates, parabens, hypersensitivity

Substancje konserwujące (E200 do E299) należą do szerokiej grupy środków dodawanych do żywności w ściśle określonych celach związanych z procesem produkcyjnym. W tej grupie dodatków lokują się również różnego rodzaju słodziki, zagęstniki, barwniki czy aromaty. Substancje dodatkowe nie są odżywczymi składnikami żywności, ale ich użycie w procesie przetwarzania żywności powoduje zamierzone zmiany w smaku, wyglądzie, trwałości lub innych właściwościach organoleptycznych

danego produktu spożywczego. Są to składniki nieodżywcze obecne jedynie w żywności przetworzonej.

Dodawanie tego typu substancji nie jest dozwolone m.in. do żywności nieprzetworzonej, miodu, masła, mleka pasteryzowanego i sterylizowanego, naturalnej wody mineralnej, kawy czy herbaty liściastej.

Stosowanie konserwantów i innych substancji dodatkowych w produkcji żywności, ich rodzaj i dawka, regulowane jest stosowanymi przepisami [1-4].

1
Tab.

Konserwanty dopuszczone do stosowania w Polsce jako substancje dodatkowe do żywności [2]

Numer	Nazwa
E200	kwask sorbowy
E202	sorbinian potasu
E203	sorbinian wapnia
E210	kwask benzoesowy
E211	benzoesan sodu
E212	benzoesan potasu
E213	benzoesan wapnia
E214	p-hydroksybenzoesan etylu
E215	sól sodowa p-hydroksybenzoesanu etylu
E218	p-hydroksybenzoesan metylu
E219	sól sodowa p-hydroksybenzoesanu metylu
E220	dwutlenek siarki (bezwodnik kwasu siarkawego)
E221	siarczyn sodu
E222	wodorosiarczyn sodu
E223	pirosiarczyn sodu
E224	pirosiarczyn potasu
E226	siarczyn wapnia
E227	wodorosiarczyn wapnia
E228	wodorosiarczyn potasu
E231	ortofenylofenol
E232	sól sodowa ortofenylofenolu
E233	tiabendazol
E234	nizyna
E235	natamycyna
E239	heksametylenotetraamina
E242	pirowęglan dimetylu
E249	azotyn potasu
E250	azotyn sodu
E251	azotan sodu
E252	azotan potasu
E260	kwask octowy
E261	octan potasu
E262	octany sodu: (i) octan sodu, (ii) dioctan sodu
E263	octan wapnia
E270	kwask mlekowy
E280	kwask propionowy
E281	propionian sodu
E282	propionian wapnia
E283	propionian potasu
E284	kwask borowy
E285	tetraboran sodu
E290	dwutlenek węgla
E296	kwask jabłkowy
E297	kwask fumarowy

Spożywcze substancje konserwujące (konserwanty) to związki chemiczne lub ich mieszaniny, które dodaje się do żywności w celu przedłużenia jej trwałości lub okresu przydatności do spożycia, poprzez zabezpieczenie ich przed rozkładem spowodowanym przez drobnoustroje. Substancje te mają zapobiegać psuciu się produktów spożywczych lub opóźnić ten proces, hamować rozwój pleśni oraz namnażane się bakterii [1,3].

Lista substancji konserwujących dopuszczonych do stosowania w Polsce jest długa (tab. 1). Niektóre z nich oprócz roli konserwującej mogą spełniać również za inne funkcje technologiczne w żywności (np. teksturujące lub sorbcyjne).

Z raportu Naczelnej Izby Kontroli (NIK) [5] dotyczącego „Nadzoru nad stosowaniem dodatków do żywności” (lata 2016-2018) wynika, że w Polsce, podobnie jak w innych krajach rozwiniętych, ok. 70% diety przeciętnego konsumenta stanowi żywność przetworzona w warunkach przemysłowych, która zawiera substancje dodatkowe, w tym konserwanty. Raport NIK szacuje, że wraz z dietą w ciągu roku przeciętny konsument spożywa ok. 2 kg tych substancji.

Pomimo, iż substancje dopuszczone do użycia jako dodatki do żywności są okresowo badane i oceniane pod względem bezpieczeństwa ich stosowania przez panele eksperckie, w tym Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (ang. European Food Safety Authority; EFSA) to stosowanie substancji dodatkowych wzbudza ciągle wiele wątpliwości z punktu widzenia bezpieczeństwa konsumentów. Wydaje się to być szczególnie istotne w przypadku małych dzieci, ze względu na masę ciała oraz osób zawodowo narażonych na działanie tego typu substancji, z powodu dużych dawek ekspozycyjnych.

Z raportu NIK [5] wynika, iż dzienne dopuszczalne spożycie (ADI) wielu z substancji dodatkowych było znacznie przekroczone szczególnie w grupie dzieci, głównie młodszych niż 10 lat. Zdecydowany prym wiodły tu azotyny (konserwant m. in. w kiełbasach i innych wędlinach gotowych), gdzie rzeczywiste spożycie w grupie dzieci w wieku 1-3 lata wynosiło 562% ADI.

Kolorowe cukierki, napoje, gotowe mleczne deserki, ciasteczka, chrupki, napoje, dania gotowe do spożycia oraz leki i kosmetyki zawierają liczne dodatki, które mogą być potencjalnie odpowiedzialne za wiele trudnych do wyjaśnienia reakcji niepożądanych, które pojawiły się po spożyciu pokarmu, leku czy zastosowaniu kosmetyku. Warto się więc zastanowić czy konserwanty dopuszczone do stosowania w żywności mogą być przyczyną reakcji nadwrażliwości, szczególnie ciężkich reakcji ogólnoustrojowych.

Kwas sorbowy i jego sole (E200, E202, E203)

Kwas sorbowy (E200), nazywany jest również sorbinowym, jest to nienasycony kwas organiczny. Kwas sorbowy po raz pierwszy został wyizolowany w 1859 r. z owoców jarzębiny (*Sorbus aucuparia*), co znalazło odzwierciedlenie

w nazwie zwyczajowej tego związku. Kwas sorbowy jest substancją pochodzenia naturalnego, ale na skalę przemysłową otrzymywany na drodze syntezy chemicznej [1].

Kwas sorbowy w temperaturze pokojowej jest ciałem stałym, najczęściej w postaci białego proszku lub krystalicznych igieł, o bardzo słabej rozpuszczalności w wodzie. Nie jest pozbawiony smaku i zapachu, co w znacznym stopniu ogranicza jego zastosowanie. Dodany do produktu może być przyczyną cierpkiego smaku i charakterystycznego zapachu [1].

Sole kwasu sorbowego, sorbinian potasu (E202) i sorbinian wapnia (E203) są stosowane częściej niż kwas sorbowy, ze względu na lepszą rozpuszczalność w wodzie i parametry organoleptyczne [1].

Kwas sorbowy i sorbiniany hamują rozwój pleśni, drożdży i niektórych bakterii. Są szczególnie skuteczne w zakresie pH 3-8. Ciekawostką jest, że nie ograniczają wzrostu bakterii kwasu mlekowego. Ta grupa związków jest używana szczególnie do konserwowania marynat, kiszzonek, sałatek warzywnych, sosów sałatkowych, napojów owocowych, dżemów, marmolad i galaretek [1].

Dopuszczalne dzienne spożycie (ADI) dla kwasu sorbowego wynosi 25 mg/kg masy ciała [6].

Kwas sorbowy w organizmie ludzkim jest metabolizowany na drodze beta-oksydacji typowej dla kwasów tłuszczowych. Z tego powodu uważany jest za jeden z najbezpieczniejszych konserwantów [1].

Według raportu EFSA z 2015 roku nie ma udokumentowanych przypadków alergii pokarmowych wywołanych stosowaniem kwasu sorbinowego i jego soli jako dodatków do żywności [6], konserwant ten może być jednak przyczyną reakcji kontaktowych, także zawodowych [7].

W bazie PubMed, po wpisaniu hasła „sorbic acid hypersensitivity” [8] lub „sorbic acid allergy” [9] dostępnych jest kilka opisów pokrzywek po kontakcie z produktami zawierającymi kwas sorbowy lub sorbiniany. Większość opisanych przypadków dotyczy jednak występowania ograniczonych zmian na skórze i/lub błonach śluzowych wywołanych miejscowym zastosowaniem leków lub kosmetyków zawierających te konserwanty.

Clemmensen i Hjörth [10] opisali 18 dzieci, u których po spożyciu sałatki z sosem majonezowym konserwowanym sorbinianem potasu wystąpiła pokrzywka w okolicy ust. Pokrzywkę tą uznano za kontaktowe zapalenie skóry i błony śluzowej jamy ustnej wywołane przez sorbiniany. Obserwacje swoje autorzy rozszerzyli serią badań kontrolnych wykonanych na grupie zdrowych osób dorosłych. Przeprowadzone zostały testy punktowe i platkowe z sosem sałatkowym konserwowanym sorbinianami oraz różnymi konserwantami, w tym kwasem sorbinowym i kwasem benzoowym we wzrastających stężeniach. Pozytywne reakcje zaobserwowano z najwyższymi stężeniami konserwantów u dwóch trzecich pacjentów. Dwie osoby odpowiedziały na prowokację wykonaną sosem sałatkowym przeprowadzoną w okolicy ust. Autorzy zauważyli również, że obserwowane reakcje są jedynie częściowo blokowane przez środek przeciwhistaminowy zastosowany miejscowo przed badaniem. Na podstawie uzyskanych wyników Clemmensen



i Hjörth [10] uznali, że reakcja na sorbiniany nie jest zależna od procesów immunologicznych. Nie zaproponowali jednak żadnego innego przypuszczalnego mechanizmu tej reakcji.

Jelti i wsp. [11] opisali przypadek 44-letniej kobiety, bez wcześniejszej historii atopowej, u której podczas leczenia świerzbu, kilka godzin po aplikacji leków, wystąpiła pokrzywka uogólniona, nudności i biegunka, a następnie utrata przytomności. Punktowe testy skórne dla czynnych składników przyjętych leków były ujemne. Aplikacja na skórę stosowanej w leczeniu maści dała wynik pozytywny, w postaci rumienia, po dwudziestu minutach od nałożenia preparatu. Wykonano test ze znajdującym się w składzie konserwantem, kwasem sorbinowym, którego wynik był pozytywny po 2 godzinach od nałożenia na skórę. Autorzy uznali kwas sorbinowy za prawdopodobny czynnik sprawczy.

Kwas benzoesowy i jego sole (E210-E213)

Kwas benzoesowy jest to organiczny związek chemiczny, najprostszy aromatyczny kwas karboksylowy. Zbudowany jest z pierścienia benzenowego zawierającego jedną grupę karboksylową. Jego sole i estry to benzoesany. Zarówno kwas karboksylowy jak i jego sole (sodu, potasu i wapnia) stosowane są jako środki konserwujące do żywności (E210-E213), co związane jest z ich przeciwbakteryjnym działaniem [12].

Kwas benzoesowy i benzoesany mogą być otrzymywane zarówno na drodze syntezy chemicznej jak i pochodzić ze źródeł naturalnych.

Bogate w kwas benzoesowy są m.in. kora czereśni i strączyńca, jak również owoce malin, żurawiny, grzyby, anyż oraz cynamon. Może być obecny również w niektórych produktach mlecznych jako produkt fermentacji bakteryjnej [13-16]. Dla celów przemysłowych, w tym przemysłu spożywczego, kwas benzoesowy i jego sole pozyskuje się na drodze syntezy chemicznej [17,18].

Kwas benzoesowy jest jednym z najdłużej stosowanych w przemyśle spożywczym konserwantów. Mechanizm konserwujący działania kwasu benzoesowego i jego soli polega na hamowaniu systemu enzymatycznego komórek drobnoustrojów (zarówno komórek roślinnych, jak i zwierzęcych). Związki te są szczególnie aktywne w kwaśnym pH środowiska [19]. Wadą kwasu benzoesowego i jego soli jest to, iż jako związki posiadające smak i zapach mogą wpływać na własności organoleptyczne konserwowanych produktów [1]. Jako dodatek konserwujący benzoesany dodawane są do różnych grup produktów spożywczych, np. niskoprocentowych napojów alkoholowych, piw bezalkoholowych, dżemów niskosłodzonych [20].

Dopuszczalne dzienne spożycie dla kwasu benzoesowego według EFSA wynosi 5 mg/kg masy ciała. Panel ekspercki EFSA zaznaczył, że dawka ta jest wielokrotnie przekraczana szczególnie w odniesieniu do dzieci i przyczyniają się do tego głównie nieprzetworzone owoce i warzywa oraz napoje smakowe [21].

Działania niepożądane po spożyciu E210-E213

Chociaż kwas benzoesowy jest ogólnie uznawany za bezpieczny u osób wrażliwych przy małych dawkach obser-

wowano działania niepożądane, takie jak astma, pokrzywka, kwasica metaboliczna i drgawki. Dostępne są nieliczne doniesienia o związku kwasu benzoesowego i/lub benzoesanów z reakcjami nadwrażliwości. Michils i wsp. [22] opisali reakcję anafilaktyczną, która rozwinęła się u 19-letniej kobiety po spożyciu pożywienia zawierającego benzoesan sodu. Benzoesan jako czynnik sprawczy potwierdzono próbą doustnej prowokacji, podczas której podanie 20 mg benzoesanu sodu wywoływało u kobiety uogólniony świąd. Ponadto dieta pozbawiona tego konserwantu skutecznie eliminowała objawy nadwrażliwości u tej badanej co wydaje się dodatkowo wskazywać na benzoesan sodu jako czynnik sprawczy zaobserwowanych objawów.

Asero [23] opisał przypadek 75-letniej kobiety z 6-letnią historią rozlanego, ciężkiego świądu, który był prowokowany benzoesanem sodu zawartym w pożywieniu. Dieta eliminująca benzoesan z pożywienia skutecznie redukowała objawy świądu po tygodniu stosowania, zaś ponowne wprowadzenie tego dodatku skutkowało nawrotem dolegliwości w ciągu 24 godzin od przyjęcia. Udział benzoesanu sodu jako czynnika wyzwalającego świąd został potwierdzony dodatnim wynikiem podwójnie ślepej próby prowokacji doustnej, z benzoesanem sodu, kontrolowanej placebo.

Nettis i wsp. [24] przeprowadzili badanie retrospektywne oparte na analizie danych uzyskanych od pacjentów, u których po spożyciu posiłków lub produktów zawierających benzoesan sodu wystąpiły epizody pokrzywki, z obrzękiem naczynioruchowym lub bez. U pacjentów przeprowadzono dokładny wywiad alergologiczny, testy na obecność IgE dla powszechnych alergenów wziewnych i pokarmowych oraz próbę prowokacji doustnej z benzoesanem sodu, podwójnie ślepą kontrolowaną placebo (DBPC). Z 47 osób objętych badaniem u pięciu (11%) wykazano dodatni wynik swoistych IgE dla co najmniej jednego alergenu pokarmowego. Znamienne jest, że tylko jeden badany (2%) miał dodatni wynik próby prowokacji po spożyciu 75 mg benzoesanu sodu bez niepożądanego reakcji na placebo. Według Nettis i wsp. [24] wyniki badania pokazują, że powtarzające się epizody ostrej pokrzywki/obrzęku naczynioruchowego mogą być wywołane przez pochodzący z pożywienia benzoesan sodu, ale odsetek tych reakcji jest bardzo niski (2%).

Według Pacor i wsp. [25] codzienne spożywanie małych dawek benzoesanu sodu przez nieatopowe osoby nadwrażliwe na ten konserwant może powodować niealergiczny przewlekły nieżyt nosa u tych osób. Autorzy ci przeprowadzili badanie z udziałem 226 osób (76 mężczyzn i 150 kobiet) w wieku 12-60 lat (średnia wieku 40,2 ± 16,3 lat) cierpiących na niealergiczny przewlekły nieżyt nosa. Po 1 miesiącu stosowania diety bez dodatków do żywności, w tym benzoesanu sodu, osoby te zostały poddane otwartej prowokacji dietą bogatą w eliminowane wcześniej dodatki do żywności przez 2 tygodnie. Następnie wykonano u nich podwójnie zaślepioną próbę prowokacji kontrolowaną placebo (DBPC), stosując eliminowane wcześniej dodatki do żywności, w tym benzoesan sodu. U 20 z 226 badanych (8,8%) zaobserwowano redukcję objawów nieżyty nosa po diecie bez dodatków. Także u 20 osób prowokowanych benzoesanem sodu (DBPC) zgłosiło objawy nieżyty nosa, zarówno obiektywne (tj. kichanie i wyciek

z nosa) jak i subiektywne (niedrożność i swędzenie nosa) z jednoczesną szczytowego przepływu wdechowego przez nos (NPIFR) $\geq 20\%$ wartości podstawowej. Z kolei 19 osób poddanych prowokacji benzoosanem sodu zgłosiło subiektywne objawy nieżyty nosa (tj. niedrożność i swędzenie nosa), bez obniżenia NPIFR. Według Pacor i wsp. [25] benzoosan sodu może być czynnikiem wyzwalającym objawy niealergicznego przewlekłego nieżyty nosa u osób nadwrażliwych, ale nie wydaje się aby był on samodzielnym czynnikiem etiologicznym.

Mechanizm wywoływania reakcji nadwrażliwości przez benzoosan i jego sole nie został jednoznacznie opisany. Herman i wsp. [26] stwierdzili, że w moczu osób, u których wystąpiły reakcje anafilaktoidalne po spożyciu różnych substancji aktywnych, w tym benzoosan sodu, wzrasta znacząco stężenie angiotensyny i wazopresyny. Nie jest jednak jasne czy jest to przyczyna czy skutek obserwowanych objawów. Z kolei Settupane [27] wiąże nadwrażliwość na benzoosany z jednoczesnym podawaniem aspiryny, zaś za obserwowane objawy niepożądane, głównie skurcz oskrzeli, odpowiadałby nieimmunologiczne mechanizmy zależne od prostaglandyn. Także przypadek anafilaktoidalnej reakcji na podane anestetyki oraz benzoosan sodu opisany przez Moneret-Vautin i wsp. [28] wydaje się potwierdzać ten mechanizm reakcji. Według Worm i wsp. [29] za reakcje nadwrażliwości wywoływanej przez benzoosany odpowiada zwiększona produkcja leukotrienów przez bazofile pod wpływem tej grupy związków. Badacze ci zaobserwowali bowiem wzrost wydzielania leukotrienów u czterech z dziewięciu pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którym podawano benzoosan. Warto również zauważyć, że w obecności benzoosan, średnia wartość produkcji leukotrienów przez bazofile pochodzące od pacjentów z dodatnim wynikiem próby prowokacji była około 10 razy wyższa niż przez bazofile pochodzące od pacjentów z negatywnym wynikiem podwójnie ślepej próby prowokacji doustnej benzoosanem kontrolowanej placebo. Odkrycia te wskazują, że pojedyncze dodatki do żywności, w tym benzoosany, mogą być czynnikami zaostrzającymi objawy choroby u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry w mechanizmie związanym ze zwiększoną produkcją leukotrienów pod wpływem tych substancji.

Ciekawa wydaje się być koncepcja Mao i wsp. [30], którzy ocenili wpływ benzoosan sodu na nabłonek jelitowy świń i stan mikroflory jelitowej tych zwierząt. Badacze ci, na podstawie wyników przeprowadzonych badań, zauważyli, że kwas benzoesowy podawany z pożywieniem w odpowiedniej dawce może poprawić funkcje jelit m. in. poprzez regulację aktywności enzymów, stanu redoks, odporności i mikroflory, ale nadmierna podaż tego konserwantu w diecie ma działanie toksyczne (ostre i/lub przewlekłe) i powoduje uszkodzenie nabłonka jelitowego na drodze rozregulowania procesów oksydo-redukcyjnych oraz jako substancja bakterioobójcza wpływa niekorzystnie na mikroflorę jelitową [30].

Według różnych badaczy toksyczne działanie nadmiernego spożycia kwasu benzoesowego prowadzi do dysfunkcji i uszkodzenia wątroby, śledziony i płuc oraz może zaburzać morfologię śluzówki dwunastnicy, jelita czczego i jelita krętego rożnych zwierząt [31-34].

Parabeny (E214, E215, E218, E219)

Parabeny to grupa organicznych związków chemicznych stosowanych jako środki konserwujące w żywności, lekach i kosmetykach. Są to estry kwasu 4-hydroksybenzoowego (PHBA), różniące się grupą funkcyjną. Związki te znane są również jako nipaginy, aseptyny, solbrole i tegosepty [19,35]. Spośród tej szerokiej grupy związków do stosowania jako konserwanty w żywności dozwolone są p-hydroksybenzoosan etylu (E214), sól sodowa p-hydroksybenzoosan etylu (E215), p-hydroksybenzoosan metylu (E218) oraz sól sodowa p-hydroksybenzoosan metylu (E219) [2-4]. Parabeny po raz pierwszy zostały zsyntetyzowane w 1924 roku. Jako konserwanty były początkowo stosowane w przemyśle farmaceutycznym, natomiast w przemyśle spożywczym szczególnie chętnie używano ich w latach 1960-1970 [35].

Estry kwasu p-hydroksybenzoowego na skalę przemysłową pozyskiwane są drogą estryfikacji kwasu p-hydroksybenzoowego odpowiednimi alkoholami alifatycznymi. Mają one postać białego lub prawie białego krystalicznego proszku albo bezbarwnych kryształów. Nie posiadają wyczuwalnego smaku i są bezwonne. Parabeny wykazują własności szerokie biobójcze zarówno w stosunku do pleśni, jak i drożdży oraz bakterii niezależnie od pH środowiska, dzięki czemu mogą być stosowane do konserwowania produktów w środowisku kwaśnym i obojętnym (pH 3-8). Są także odporne na tlen z powietrza oraz niskie i wysokie temperatury co w znacznym stopniu zwiększa możliwości ich zastosowania w przetwórstwie spożywczym także sterylizację. Mogą być rozpuszczalne zarówno w wodzie jak i w tłuszczach, zależnie od długości łańcucha alkilowego. Te parametry czynią parabeny niezwykle atrakcyjnymi konserwantami produktów spożywczych, kosmetycznych i farmaceutycznych [1,19]. Warto również zauważyć, że mieszaniny parabenów są skuteczniejszymi konserwantami niż pojedynczo stosowane związki. Dawki poszczególnych parabenów zastosowanych w mieszaninie mogą być niższe, niż stosowane indywidualnie dla osiągnięcia podobnej skuteczności [35].

Parabeny stosuje się do konserwacji napojów owocowych, syropów, dżemów, galaretek, nadzień owocowych do ciast, marynat, sałatek warzywnych, sosów sałatkowych, margaryn, tłuszczów cukierniczych i piekarskich, sztucznych osłonek na słodyczach i tabletkach. Są konserwantem produktów kosmetycznych. Warto również zauważyć, że parabeny często są stosowane w mieszaninie z benzoosanami co wzmacnia ich działanie konserwujące i pozwala obniżyć dawkę [1].

Parabeny podane drogą doustną są szybko wchłaniane z przewodu pokarmowego i osiągają wysokie stężenie w osoczu. Bardzo szybko również zostają wydalone z moczem w postaci metabolitów, m. in. wolnego kwasu p-hydroksybenzoowego, kwasu p-hydroksyhipurynowego. Mniej niż 1 % spożytej dawki estrów kwasu p-hydroksybenzoowego jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Według dostępnych badań parabeny nie kumulują się w tkankach [36,37].

Wydaje się, że parabeny są konserwantami bezpiecznymi z punktu widzenia ewentualnych reakcji nadwrażliwości.



Raport bezpieczeństwa sporządzony przez EFSA dla tej grupy [37] nie porusza w ogóle tego zagadnienia. Jedyne aspekty bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem parabenów, dotyczą wpływu tych związków na gospodarkę hormonalną.

Z badań in vitro i in vivo nad tymi związkami wynika, iż parabeny wykazują niską aktywność estrogenową, mogą więc wiązać się z receptorami estrogenowymi i tą drogą modulować gospodarkę hormonalną organizmu. Estry kwasu p-hydroksybenzoesowego zaliczane są do tzw. grupy związków określanych jako czynniki zaburzające funkcje endokryne (endocrine disruptors – EDs lub endocrine disrupting chemicals – EDCs) [36-42].

Nadwrażliwość na parabeny

W dostępnej literaturze spotkać można kilka ciekawych doniesień dotyczących związku stosowania parabenów w pokarmach, lekach czy kosmetykach z ewentualnymi manifestacjami różnych reakcji nadwrażliwości jak również prób wyjaśnienia ewentualnych mechanizmów patofizjologicznych tego zjawiska.

We wcześniej cytowanym badaniu Pacor i wsp. [25] stwierdzili, że codzienne spożywanie małych dawek różnych substancji dodatkowych, w tym parabenów, przez osoby nieatopowe, nadwrażliwe na określone konserwanty, może powodować niealergiczny przewlekły nieżyt nosa u tych osób. Badacze ci uważają jednak, że konserwanty nie są w tym przypadku czynnikiem etiologicznym nieżyty a niejako jego wyzwalaczem, zaś sam nieżyt jest powodowany działaniem innych czynników, na które pacjent jest uczulony. Także badania Matsuoka i wsp. [43] wydają się potwierdzać to spostrzeżenie. W przeprowadzonym przez ten zespół na modelu zwierzęcym badaniu parabeny wzmacniały doświadczalnie wywołaną reakcję nadwrażliwości na izotocyjanianem fluoresceiny (FITC) u myszy.

Junge i wsp. [44] zbadali wpływ ekspozycji na parabeny na rozwój astmy u myszy i ludzi. Przy użyciu mysiego modelu astmy dane eksperymentalne wykazały zarówno działanie zmniejszające astmę po bezpośredniej ekspozycji dorosłych myszy na n-butylparaben jak i działanie promujące astmę u potomstwa samic narażonych na etyloparaben. Co ciekawe, ekspozycja myszy na mieszaninę obydwu tych związków, począwszy od okresu prenatalnego do osiągnięcia dojrzałości, nie miała wpływu na alergiczne zapalenie dróg oddechowych. Wpływ parabenów na występowanie astmy oznaczono także w niemieckiej prospektywnej kohorcie matka-dziecko LINA. Oszacowano także wpływ parabenów na rozwój astmy u dzieci w ciągu pierwszych 10 lat życia. Nie wykazano niekorzystnego wpływu parabenów na rozwój astmy u dzieci, ani w przypadku stratyfikacji pod kątem ryzyka ze względu na dodatni wywiad rodzinny w kierunku atopii, ani w przypadku oddzielnej analizy pod kątem specyficzności płciowej. Według tych badaczy nie ma dostatecznych dowodów na to, aby ekspozycja na parabeny modyfikowała przebieg astmy lub wyzwaliała objawy tej choroby.

Wydaje się, że ekspozycja na parabeny może być przyczyną pokrzywek oraz zaostrzenia atopowego zapa-

lenia skóry. Aerts i wsp. [45] opublikowali kilka opisów przypadków zmian kontaktowych, obejmujących skórę dłoni, które wystąpiły u dzieci po zajęciach plastycznych z zastosowaniem żelowej masy plastycznej zawierającej parabeny. Z kolei według Lestringant i wsp. [46] parabeny odpowiadają za ponad 5% przypadków atopowego zapalenia skóry w Zjednoczonych Emiratach Arabskich. Arafune i wsp. [47] zbadali związek między ekspozycją na parabeny a występowaniem atopowego zapalenia skóry u dzieci japońskich. Badaniem objęto 236 dzieci w wieku 0-3 lat, u których na podstawie badania stężenia parabenów i/lub ich metabolitów w moczu oszacowano indywidualne narażenie na parabeny. Uzyskane wyniki wykazały, że u dzieci z wysokimi stężeniami parabenów w moczu częstość występowania atopowego zapalenia skóry była istotnie wyższa niż u dzieci niskim stężeniem parabenów w moczu. Według autorów wyniki przedstawionego badania sugerują związek między atopowym zapaleniem skóry a ekspozycją na parabeny. Podobnie Overgaard i wsp. [48] zauważyli, że dzieci z atopowym zapaleniem skóry wydalają w moczu większe ilości parabenów i/lub ich metabolitów w porównaniu do zdrowych rówieśników.

Ciekawy przypadek nadwrażliwości na parabeny, pod postacią ciężkiej reakcji ogólnoustrojowej, został przedstawiony przez Sato i wsp. [49]. 24-letnia kobieta poddawana przewlekłej dializie wykazała ostrą reakcję alergiczną po wstrzyknięciu do cewnika środka heparynowego. Wstępnie u chorej zdiagnozowano „alergię na heparynę”, czego nie potwierdziły przeprowadzone później badania. Analizy retrospektywne wcześniej wykonanych u tej chorej badań laboratoryjnych ujawniły łagodną eozynofilię, która była obecna przed wystąpieniem opisywanej reakcji i utrzymywała się od ponad 3 lat. Uwagę zwracał fakt, iż tym okresie pacjentka nie stosowała żadnych leków zawierających heparynę. Celem wyjaśnienia przyczyny eozynofilii oraz ostrej reakcji anafilaktycznej wykonano test hamowania migracji leukocytów z dwoma preparatami heparyny (oznaczonymi jako A i B). Wynik był dodatni jedynie dla heparyny A, którą zastosowano u pacjentki. Dla heparyny B (która nie była stosowana u pacjentki) uzyskano wynik ujemny, co nasunęło podejrzenie, że to nie heparyna jest odpowiedzialna za reakcję, która wystąpiła u kobiety. Po dokładnym przestudiowaniu składu obydwu preparatów stwierdzono, że różnią się one zastosowanymi substancjami konserwującymi. Heparyna A, podana pacjentce zawierała estry kwasu paraoksybenzoesowego, które nie były obecne w heparynie B. Test hamowania migracji leukocytów powtórzono z parabenami uzyskując wynik dodatni. Sato i wsp. [49] uznali, iż przyczyną ostrej reakcji alergicznej u pacjentki były parabeny zawarte w preparacie heparyny, nie zaś sama heparyna. Badacze ci ponadto wiążą przewlekłą eozynofilię obserwowaną u pacjentki ze stałą ekspozycją na parabeny obecne w różnych środkach codziennego użytku, choć niewątpliwie wyjaśnienie tego zjawiska wymagałoby znacznie szerszych badań.

Pomimo, że istnieją potwierdzone nielicznymi doniesieniami, podejrzenia, że możliwy jest potencjalny związek ekspozycji na parabeny z astmą i atopowym zapaleniem skóry odpowiedzialny za to mechanizm patofizjologiczny

nie jest jak dotąd opisany. Podejrzewa się, że ekspozycja na różne środki przeciwdrobnoustrojowe, w tym parabeny i inne konserwanty, szczególnie we wczesnym dzieciństwie, może powodować zmiany w różnorodności mikrobiomu, co może w dalszej kolejności mieć przełożenie na sprawność układu immunologicznego [50].

Według Casas i Gaskon [51] parabeny mogą zmieniać różnicowanie komórek dróg oddechowych i skład mikroflory jelitowej. Związki te mogą modyfikować odpowiedź immunologiczną w kierunku TH2, zmieniać ekspresję limfocytów T regulatorowych i TH17 oraz osłabiać odporność wrodzoną. Według tych badaczy szczególne znaczenie odgrywa ekspozycja na różne substancje chemiczne zaburzające gospodarkę hormonalną, w tym parabeny, w okresie prenatalnym. Możliwe, że substancje te zakłócając działanie hormonów endogennych mogą mieć również wpływ na rozwój układu immunologicznego i kształtowanie odpowiedzi immunologicznej u rozwijającego się dziecka.

Jak wynika z badań Uramaru i wsp. [52] oraz Fukugasako i wsp. [53], niektóre parabeny mogą również bezpośrednio powodować degranulację komórek tucznych i uwalnianie z nich histaminy. Według Uramaru i wsp. [52] oddziaływanie parabenów z komórkami tuczными jest zależne od długości i odpowiedniej lipofilowości alkilowego łańcucha bocznego tych związków.

Nie można również wykluczyć immunologicznego podłoża nadwrażliwości na parabeny. Dostępne są dwa doniesienia literaturowe, których autorzy postulują taki mechanizm obserwowanych reakcji. W 1979 roku Henry i wsp. [53] opisali przypadek pokrzywki kontaktowej, która rozwinęła się u pacjenta po miejscowym zastosowaniu związków zawierających parabeny. Nadwrażliwość na ten konserwant potwierdzono dodatnimi wynikami testów płatkowych oraz dodatnim wynikiem testu biernego transferu (reakcja Prausnitza-Küstnera). Według tych badaczy uzyskane wskazują na immunologiczny mechanizm reakcji skórnej na parabeny obserwowanej u pacjenta. W 1977 roku Nagel i wsp. [54] opisali przypadek skurczu oskrzeli i świądu, które wystąpiły po podaniu dożylnym pacjentowi z astmą preparatu hydrokortyzonu zawierającego metyloparaben i propyloparaben. Ponieważ inne preparaty hydrokortyzonu, wolne od tych konserwantów, nie wywoływały u pacjenta opisanych reakcji pojawiło się podejrzenie, iż czynnikiem sprawczym są, w tym przypadku, właśnie parabeny. U pacjenta przeprowadzono standardową w tym czasie diagnostykę i wykonano testy skórne bezpośredniego i biernego przeniesienia (Prausnitz-Küstner) z parabenami, których wyniki były dodatnie. Potwierdziło to natychmiastową nadwrażliwość na parabeny. Nagel i wsp. [54] uznali, iż parabeny są zdolne do wywoływania natychmiastowych, ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości o podłożu immunologicznym. Pomimo, iż obydwie cytowane prace powstały kilkadziesiąt lat temu to wydaje się, że immunologiczny charakter reakcji nadwrażliwości na parabeny nie jest niemożliwy i z pewnością wymaga dokładniejszych badań z użyciem aktualnie dostępnych metod badawczych.

Możliwości diagnostyczne

Ze względu na niejasny mechanizm reakcji nadwrażliwości na kwas sorbowy, kwas benzoowy i ich sole oraz parabeny diagnostyka tych reakcji jest trudna. Aktualnie nie ma możliwości wykonania oznaczania swoistych IgE dla wymienionych konserwantów. Do niedawna był dostępny test firmy HYCOR (Methylparaben C713, Benzoic Acid C703) [56], ale ze względu na aktualnie obowiązujące przepisy dotyczące produktów do diagnostyki in vitro (CE IVD) dopuszczonych do użycia na rynku europejskim, amerykański producent tego testu wycofał swoje produkty z obszaru Unii Europejskiej.

W diagnostyce nadwrażliwości na parabeny możliwe jest wykonanie naskórkowych testów płatkowych. Mieszanka parabenów wchodzi w skład Polskiej Serii Podstawowej [57] oraz Polskiej Serii Rozszerzonej [58]. Kwas sorbowy, kwas benzoowy oraz ich sole nie są dostępne do testowania.

W przypadku kwasu sorbowego istnieje możliwość wykonania testu aktywacji bazofila (BAT) z komercyjnie dostępnym alergenem BAG2-CE202 SORBIC ACID (BÜHLMANN Laboratories AG) [59].

Podsumowanie:

Jak wynika z przedstawionych danych literaturowych kwas sorbowy, kwas benzoowy i ich sole oraz parabeny, które są powszechnie stosowane jako konserwanty w produktach spożywczych, lekach i kosmetykach mogą być przyczyną różnego rodzaju reakcji nadwrażliwości także u osób nieatopowych. Najczęściej opisywane były miejscowe zmiany skórne, jak manifestacja reakcji kontaktowej oraz zaostrzenia astmy lub alergicznego nieżytu nosa. Opisano pojedyncze przypadki ciężkich reakcji ogólnoustrojowych.

Mechanizm tych reakcji nie został ostatecznie wyjaśniony, co więcej wydaje się prawdopodobne istnienie więcej niż jednego toru mediującego obserwowane objawy. Cytowani autorzy zwracali często uwagę, iż omówione konserwanty mogą być zarówno samodzielnym czynnikiem etiologicznym reakcji nadwrażliwości jak i wspomagać działanie innych czynników wywołujących objawy niepożądane. Zwykle nie rozpatrywano jednak równoczesnego działania kilku konserwantów obecnych w pożywieniu czy kosmetyku. Jest to o tyle istotne, że konserwanty stosowane w żywności, lekach czy kosmetykach są substancjami chemicznymi. Jako substancje chemiczne mogą wchodzić w reakcje zarówno pomiędzy sobą, jak i z innymi substancjami chemicznymi naturalnie występującymi w pożywieniu. Skutki tych reakcji są trudne do przewidzenia [60].

Należy również pamiętać, że niektóre z omawianych w tej pracy konserwantów występują w pokarmach naturalnie, co również może wpływać na ogólną dawkę przyjętego w ciągu doby środka i może mieć przełożenie na ewentualną możliwość wywołania różnego rodzaju reakcji niepożądanych, szczególnie u osób predysponowanych. ■

Prace nadesłano

21.11.2022

Zaakceptowano do druku 23.11.2022

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Autor korespondujący:

Dr n. med. Kinga Lis

Katedra Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych

CM w Bydgoszczy UMK

w Toruniu

Ul. K. Ujejskiego 75

85-164 Bydgoszcz

Tel. 52 36 55 552

e-mail: kinga.lis@cm.umk.pl



Piśmiennictwo: 1. Rutkowski A., Gwiazda S., Dąbrowski K.: Kompendium dodatków do żywności. Hortimex Sp. z o. o. ZPCHR., Konin 2003 **2.** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2010 r. w sprawie dozwolonych substancji dodatkowych, Dz.U. Nr 232 poz. 1525., **3.** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2008 r. w sprawie dozwolonych substancji dodatkowych Dz. U. z 2008 r. Nr 177 poz. 1094., **4.** Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1333/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie dodatków do żywności. Dz. Urz. UE L 354 z 31.12.2008 **5.** <https://www.nik.gov.pl/piik/id,18799,vp,21402.pdf> **6.** EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food), 2015. Scientific Opinion on the re-evaluation of sorbic acid (E 200), potassium sorbate (E 202) and calcium sorbate (E 203) as food additives. EFSA Journal 2015;13(6):4144, 91 pp. doi:10.2903/efsa.2015.4144 **7.** Mahler V, Dickel H. Wichtigste Kontaktallergene beim Handekzem [Most important contact allergens in hand eczema]. *Hautarzt*. 2019 Oct;70(10):778-789. German. doi: 10.1007/s00105-019-04472-7. PMID: 31506756 **8.** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=sorbic+acid+induced+hypersensitivity&sort=pubdate&size=200> (06.11.2022) **9.** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=sorbic+acid+induced+allergy&format=abstract&sort=pubdate&size=200> (06.11.2022) **10.** Clemmensen O, Hjorth N. Perioral contact urticaria from sorbic acid and benzoic acid in a salad dressing. *Contact Dermatitis*. 1982 Jan;8(1):1-6. doi: 10.1111/j.1600-0536.1982.tb04126.x. PMID: 7067435 **11.** Jelti L, Bauvin O, Joly P, Tetart F. Réaction d'hypersensibilité immédiate sévère avec urticaire de contact généralisée secondaire à l'application cutanée de perméthrine topique [Severe immediate hypersensitivity reaction with generalized contact urticaria after cutaneous application of topical permethrin]. *Ann Dermatol Venerol*. 2019 Nov;146(11):720-724. French. doi: 10.1016/j.annder.2019.08.009. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31601439. **12.** Kalinowska M, Świsłocka R, Lewandowski W. Badania fizykochemiczne i mikrobiologiczne oraz ocena biodegradacji wybranych pochodnych kwasu benzooesowego i ich soli. Poszukiwanie nowych związków przeciwdrobnoustrojowych mających zastosowanie w ochronie i inżynierii środowiska oraz technologii żywności. *Civil and Environmental Engineering / Budownictwo i Inżynieria Środowiska* 2 (2011) 137-153. **13.** Jędra M, Starski A, Gawarska H, Gawarska-Rautenstrauch D. Występowanie benzenu w napojach bezalkoholowych. *Bromat. Chem. Toksykol. XLI*, 2008, 3, str. 382-388 **14.** del Olmo A, Calzada J, Nuñez M. Benzoic Acid and Its Derivatives as Naturally Occurring Compounds in Foods and as Additives: Uses, Exposure and Controversy. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2015, 57(14):00-00 DOI: 10.1080/10408398.2015.1087964 **15.** Park SY, Yoo MY, Paik HD, Lim SD. Production of benzoic acid as a natural compound in fermented skim milk using commercial cheese starter. *J Dairy Sci*. 2017 Jun;100(6):4269-4275. doi: 10.3168/jds.2016-12399. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28390714. **16.** Yun SS, Kim J, Lee SJ, So JS, Lee MY, Lee G, Lim HS, Kim M. Naturally occurring benzoic, sorbic, and propionic acid in vegetables. *Food Addit Contam Part B Surveill*. 2019 Sep;12(3):167-174. doi: 10.1080/19393210.2019.1579760. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30793667 **17.** Juršič B. Surfactant assisted permanganate oxidation of aromatic compounds, *Can J Chem*. 1989, 67(9): 1381-1383, DOI: 10.1139/v89-21 **18.** Chemat F. Towards the rehabilitation of the Mathews' 'dry' hydrolysis reaction using microwave technology, *Tetrahedron Letters*. 2002, 43(32): 5555-5557, DOI: 10.1016/S0040-4039(02)01127-9 **19.** https://www.umw.edu.pl/sites/default/files/files/Konserwanty_i_przeciwutleniaacze.pdf (06.11.2022) **20.** European Commission. Commission Regulation (EU) No 1129/2011 of 11 November 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council by establishing a Union list of food additives. *Off. J. Eur. Union* 2011, 295, 1-176 **21.** EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food), 2016. Scientific Opinion on the re-evaluation of benzoic acid (E 211), sodium benzoate (E 212), potassium benzoate (E 212) and calcium benzoate (E 213) as food additives. EFSA Journal 2016;14(3):4433, 110 pp. doi:10.2903/efsa.2016.4433 **22.** Michlis A, Vandermoten G, Duchateau J, Yernault JC. Anaphylaxis with sodium benzoate. *Lancet*. 1991 Jun 8;337(8754):1424-5. doi: 10.1016/0140-6736(91)93119-t. PMID: 1674808. **23.** Asero R. Sodium benzoate-induced pruritus. *Allergy*. 2006 Oct;61(10):1240-1. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01154.x. PMID: 16942581. **24.** Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angio-oedema: randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2004 Oct;151(4):898-902. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06095.x. PMID: 15491435 **25.** Pacor ML, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Rini GB, Corrocher R. Monosodium benzoate hypersensitivity in subjects with persistent rhinitis. *Allergy*. 2004 Feb;59(2):192-7. doi: 10.1046/j.1398-9995.2003.00380.x. PMID: 14763933 **26.** Hermann K, Rittweger R, Ring J. Urinary excretion of angiotensin I, II, arginine vasopressin and oxytocin in patients with anaphylactoid reactions. *Clin Exp Allergy*. 1992 Sep;22(9):845-53. doi: 10.1111/j.1365-2222.1992.tb02830.x. PMID: 1422942. **27.** Settignano GA. Aspirin and allergic diseases: a review. *Am J Med*. 1983 Jun;74(6A):102-9. doi: 10.1016/0002-9343(83)90537-5. PMID: 6344621 **28.** Moneret-Vautrin DA, Moeller R, Malingrey L, Laxenaire MC. Anaphylactoid reaction to general anaesthesia: a case of intolerance to sodium benzoate. *Anaesth Intensive Care*. 1982 May;10(2):156-7. doi: 10.1177/0310057X8201000214. PMID: 6125108 **29.** Worm M, Vieth W, Ehlers I, Stery W, Zuberbier T. Increased leukotriene production by food additives in patients with atopic dermatitis and proven food intolerance. *Clin Exp Allergy*. 2001 Feb;31(2):265-73. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.00979.x. PMID: 11251628 **30.** Mao X, Yang Q, Chen D, Yu B, He J. Benzoic Acid Used as Food and Feed Additives Can Regulate Gut Functions. *Biomed Res Int*. 2019 Feb 26;2019:5721585. doi: 10.1155/2019/5721585. PMID: 30931328; PMCID: PMC6413358 **31.** Amaechi N, Anueyiagu C. The effect of dietary benzoic acid supplementation on growth performance and intestinal wall morphology of broilers. *Online Journal of Animal and Feed Research*, 2012, 2:401-404. **32.** Bedford PG, Clarke EG. Experimental benzoic acid poisoning in the cat *Veterinary Record*, 1972, 90(3):53-58., **33.** Andersen FA. Final report on the safety assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid, and Sodium Benzoate. *International Journal of Toxicology*, 2001, 20(3):23-50., **34.** Shu Y, Yu B, He J. Excess of dietary benzoic acid supplementation leads to growth retardation, hematological abnormality and organ injury of piglets. *Livestock Science*, 2016, 190:94-103 **35.** Maćkowiak-Dryka M, Paszewicz W, Drozd Ł. Parabeny – substancje konserwujące stosowane w żywności a bezpieczeństwo zdrowia konsumenta. *Med. Weter*. 2015, 71(9):553-556 **36.** Petric Z, Ruzić J, Žuntar I. The controversies of parabens - an overview nowadays. *Acta Pharm*. 2021 Mar 1;71(1):17-32. doi: 10.2478/acph-2021-0001. PMID: 32697748 **37.** EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food, 2004. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to para-hydroxybenzoates (E 214-219). EFSA Journal 2004; 2(9):83, 26 pp. doi: 10.2903/efsa.2004.83 **38.** Darbre P-D., Aljarrah A., Müller W. R., Cokhham N. G., Sauer M. J., Pope G. S.: Concentrations of parabens in human breast tumours. *J. Appl. Toxicol*. 2004, 24:5-13. **39.** Tavares R. S., Martins F. C., Oliveira P. J., Ramalho-Santos J., Peixoto F. P.: Parabens in male infertility – Is there a mitochondria connection? *Reprod. Toxicol*. 2009, 27:1-7 **40.** Engeli RT, Rohrer SR, Vuorinen A, Herdinger S, Kaserer T, Leugger S, Schuster D, Odermatt A. Interference of Paraben Compounds with Estrogen Metabolism by Inhibition of 17β-Hydroxysteroid Dehydrogenases. *Int J Mol Sci*. 2017 Sep 18;18(9):2007. doi: 10.3390/ijms18092007. PMID: 28925944; PMCID: PMC5618656 **41.** Golden R, Gandy J, Vollmer G. A review of the endocrine activity of parabens and implications for potential risks to human health. *Crit Rev Toxicol*. 2005 Jun;35(5):435-58. doi: 10.1080/10408440490920104. PMID: 16097138. **42.** Sun L, Yu T, Guo J, Zhang Z, Hu Y, Xiao X, Sun Y, Xiao H, Li J, Zhu D, Sai L, Li J. The estrogenicity of methylparaben and ethylparaben at doses close to the acceptable daily intake in immature Sprague-Dawley rats. *Sci Rep*. 2016 Apr 28;6:25173. doi: 10.1038/srep25173. PMID: 27121550; PMCID: PMC4848538 **43.** Matsuoka T, Endo Y, Kurohane K, Imai Y. Skin Sensitization to Fluorescein Isothiocyanate Is Enhanced by Butyl Paraben in a Mouse Model. *Biol Pharm Bull*. 2018 Dec 1;41(12):1853-1858. doi: 10.1248/bpb.18-00584. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30282852 **44.** Junge KM, Buchenauer L, Strunz S, Seiwerl B, Thürmann L, Rolle-Kampczyk UE, Röder S, Borte M, Kiess W, von Bergen M, Simon JC, Zenclussen AC, Schöneberg T, Stangl GI, Herberth G, Lehmann I, Reemtsma T, Polte T. Effects of exposure to single and multiple parabens on asthma development in an experimental mouse model and a prospective cohort study. *Sci Total Environ*. 2022 Mar 25;814:152676. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.152676. Epub 2021 Dec 30. PMID: 34973317 **45.** Aerts O, De Fré C, van Hoof T, Ghys K, Ortopelea RA, Lambert J. „Slime”: A new fashion among children causing severe hand dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2018 Dec;79(6):385-387. doi: 10.1111/cod.13090. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30079532 **46.** Lestrangier GG, Bener A, Sawaya M, Galadari IH, Frossard PM. Allergic contact dermatitis in the United Arab Emirates. *Int J Dermatol*. 1999 Mar;38(3):181-6. doi: 10.1046/j.1365-4362.1999.00628.x. PMID: 10208612 **47.** Arafune J, Tsujiguchi H, Hara A, Shimizu Y, Hori D, Nguyen TTT, Suzuki F, Hamagishi T, Yamada Y, Nakamura H, Yoshikawa T, Hayashi K, Shibata A, Fukutomi Y, Ohya Y, Yamamoto-Hanada K, Muto G, Hirota R, Konoshita T, Kambayashi Y, Nakamura H. Increased Prevalence of Atopic Dermatitis in Children Aged 0-3 Years Highly Exposed to Parabens. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov 6;18(21):11657. doi: 10.3390/ijerph182111657. PMID: 34770171; PMCID: PMC8583381 **48.** Overgaard LEK, Main KM, Frederiksen H, Stender S, Szecsi PB, Williams HC, Thyssen JP. Children with atopic dermatitis and frequent emollient use have increased urinary levels of low-molecular-weight phthalate metabolites and parabens. *Allergy*. 2017 Nov;72(11):1768-1777. doi: 10.1111/all.13157. Epub 2017 Apr 4. PMID: 2828129 **49.** Sato K, Kazama JL, Wada Y, Maruyama H, Narita I, Gejyo F, Sugiyama K, Satoh H. Hypersensitivity to paraoxybenzoic Acid esters (parabens) in a dialysis patient. *Nephron*. 2002;92(3):728-9. doi: 10.1159/000064076. PMID: 12372968 **50.** Jackson-Browne MS, Henderson N, Patti M, Spanier A, Braun JM. The Impact of Early-Life Exposure to Antimicrobials on Asthma and Eczema Risk in Children. *Curr Environ Health Rep*. 2019 Dec;6(4):214-224. doi: 10.1007/s40572-019-00256-2. PMID: 31745828; PMCID: PMC6923583 **51.** Casas M, Gascon M. Prenatal Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Asthma and Allergic Diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(4):215-228. doi: 10.18176/jiaci.0580. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32490822 **52.** Uramaru N, Inoue T, Watanabe Y, Shigematsu H, Ohta S, Kitamura S. Structure-activity relationship of a series of 17 parabens and related compounds for histamine release in rat peritoneal mast cells and skin allergic reaction in guinea pigs. *J Toxicol Sci*. 2014 Feb;39(1):83-90. doi: 10.2131/jts.39.83. PMID: 24418712. **53.** Fukugasako S, Ito S, Ikemoto Y. Effects of methyl p-hydroxybenzoate (methyl paraben) on Ca²⁺ concentration and histamine release in rat peritoneal mast cells. *Br J Pharmacol*. 2003 May;139(2):381-7. doi: 10.1038/sj.bj.0705248. PMID: 12770943; PMCID: PMC1573847. **54.** Henry JC, Tschen EH, Becker LE. Contact urticaria to parabens. *Arch Dermatol*. 1979 Oct;115(10):1231-2. PMID: 159667 **55.** Nagel JE, Fuscaldo JT, Fireman P. Paraben allergy. *JAMA*. 1977 Apr 11;237(15):1594-5. PMID: 576658 **56.** <https://www.alphascience.de/downloads/hycor-produktkatalog.pdf> (06.11.2022) **57.** <http://www.alergolog.eu/seria/pol.html> (06.11.2022) **58.** <http://www.alergolog.eu/seria/pcb.html> (06.11.2022) **59.** <https://www.buhimannlabs.ch/wp-content/uploads/2015/01/Allergen-List-LA014ML-23E.pdf> (06.11.2022) **60.** Samoylov AV, Suraveva NM, Zaytseva MV, Rachkova VP, Kurbanova MN, Petrov AN. Comparative assessment of sorbic and benzoic acid via express biotest. *Foods and Raw Materials*. 2020;8(1):125-133. DOI: <http://doi.org/10.21603/2308-4057-2020-1-125-133>.