

DOI: <https://doi.org/10.21323/2618-9771-2022-5-1-41-46>

Поступила 10.02.2022

Поступила после рецензирования 09.03.2022

Принята в печать 15.03.2022

© Зайцева М. В., Сураева Н. М., Самойлов А. В., 2022



<https://www.fsjour.com/jour>

Научная статья

Open access

ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА СМЕСИ АСПАРТАМА И СОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ОСНОВЕ БИОТЕСТА

Зайцева М. В., Сураева Н. М.*, Самойлов А. В.

Всероссийский научно-исследовательский институт технологии консервирования, Видное, Московская область, Россия

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

сорбиновая кислота, аспартам, комбинированное воздействие, *Allium cepa*, биотестирование, цитотоксичность, генотоксичность, окислительный стресс

АННОТАЦИЯ

В условиях растительного биотестирования изучены биомаркеры субхронической токсичности бинарных смесей пищевых добавок сорбиновой кислоты и аспартама в концентрациях 50, 100 мг/л и 500, 1000 мг/л, соответственно. После инкубации корней *Allium cepa* в водных растворах этих соединений был проведен сравнительный анализ таких показателей, как прирост биомассы, уровень продукции маркера окислительного стресса, малоновый диальдегид (МДА), а также динамика накопления пролиферативных и цитогенетических нарушений. В комбинациях сорбиновой кислоты и аспартама 50/1000 и 100/500 мг/л, соответственно, наблюдалась достоверная задержка в приросте корней (более 60%) по сравнению с контролем. Однако после анализа результатов индивидуальной обработки добавками и в их смеси не было выявлено достоверных различий в эффектах на прирост массы корней. Было обнаружено, что, при обработке добавок смесью только сорбиновая кислота оказывала влияние на прирост массы корней, тогда как взаимодействие этих соединений было не существенно. Эффект комбинированного воздействия сорбиновой кислоты и аспартама на пролиферативную активность клеток меристемы оказывался более негативным, чем при обработке в монорежиме в аналогичных концентрациях. На этот показатель влияли как сорбиновая кислота, так и аспартам, но ведущая роль вновь принадлежала консерванту. При этом уровень пролиферации зависел еще и от эффекта взаимодействия этих добавок. Не был зафиксирован антагонистический эффект при обработке смесью данных консервантов в отношении показателя окислительного стресса. Хотя после индивидуальной обработки сорбиновой кислотой уровень МДА в корнях повышался более чем в 2 раза, тогда как аспартам, наоборот, наполовину снижал его уровень. Полученные результаты могут быть использованы для мониторинга и прогнозирования ранних последствий воздействия комбинаций сорбиновой кислоты и аспартама в составе продуктов питания.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: Статья подготовлена в рамках выполнения исследований по государственному заданию № 0585–2019–00014–С–04 Федерального научного центра пищевых систем им. В. М. Горбатова Российской академии наук.

Received 10.02.2021

Accepted in revised 09.03.2022

Accepted for publication 15.03.2022

© Zaytseva M. V., Suraeva N. M., Samoylov A. V., 2022

Available online at <https://www.fsjour.com/jour>

Original scientific article

Open access

ASSESSMENT OF THE TOXIC POTENTIAL OF A MIXTURE OF ASPARTAM AND SORBIC ACID WITH BIOASSAY

Mariya V. Zaytseva, Natal'ya M. Suraeva*, Artem V. Samoilov

Russian Research Institute of Canning Technology, Vidnoe, Moscow region, Russia

KEY WORDS:

sorbic acid, aspartame, combined effects, *Allium cepa*, bioassay, cytotoxicity, genotoxicity, oxidative stress

ABSTRACT

The biomarkers of the subchronic toxicity of binary mixtures of food additives sorbic acid and aspartame in concentrations of 50, 100 mg/l and 500, 1000 mg/l, respectively, were studied using plant biotests. A comparative analysis of the indicators such as biomass gain, a level of production of the oxidative stress marker, malondialdehyde (MDA), and dynamics of accumulation of proliferative and cytogenetic disorders was carried out after incubation of *Allium cepa* roots in the aqueous solutions of these compounds. A significant delay in the root growth (more than 60%) was observed in the combinations of sorbic acid and aspartame of 50/1000 and 100/500 mg/l compared to the control. However, significant differences in the effects on root mass gain were not revealed after analysis of the results of treatment with additives individually and with their mixture. It was found that upon treatment with the mixture of additives, only sorbic acid influenced root mass gain, while the interaction of these compounds was insignificant. An effect of the combined impact of sorbic acid and aspartame on the proliferative activity of meristem cells was more negative than upon treatment in the mono-mode in the similar concentrations. This indicator was affected by both sorbic acid and aspartame; however, the preserving agent again played the leading role. Moreover, the level of proliferation also depended on the effect of the interaction between these additives. The antagonistic effect in regard to the indicator of the oxidative stress was not recorded when treating with the mixture of these additives; although, the MDA level in roots increased

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Зайцева, М. В., Сураева, Н. М., Самойлов, А. В. (2022). Оценка токсического потенциала смеси аспартама и сорбиновой кислоты на основе биотеста. *Пищевые системы*, 5(1), 41-46. <https://doi.org/10.21323/2618-9771-2022-5-1-41-46>

FOR CITATION: Zaytseva, M. V., Suraeva, N. M., Samoilov, A. V. (2022). Assessment of the toxic potential of a mixture of aspartam and sorbic acid with bioassay. *Food systems*, 5(1), 41-46. <https://doi.org/10.21323/2618-9771-2022-5-1-41-46>

more than twice upon individual treatment with sorbic acid, while aspartame, on the contrary, reduced its level by half. The obtained results can be used to monitor and predict early consequences of effects of combinations of sorbic acid and aspartame in the food composition.

FUNDING: The article was published as part of the research topic No. 0585–2019–00014–C–04 of the state assignment of the V. M. Gorbatov Federal Research Center for Food Systems of RAS.

1. Введение

В индустрии производства продуктов питания наблюдается непрерывный рост разнообразия и объемов пищевых добавок. На данный момент в список пищевых добавок, разрешенных к применению в производстве пищевой продукции на территории государств-членов Таможенного союза, входит более 600 веществ¹. В зависимости от функциональной принадлежности выделяют 23 класса пищевых добавок². При этом в составе продуктов часто используются сразу несколько видов пищевых добавок в различных сочетаниях в качестве консервантов, подсластителей, усилителей вкуса, регуляторов кислотности, антиокислителей, стабилизаторов, загустителей, технологических средств [1]. Добавление смеси аспартама и сорбиновой кислоты допустимо во многих продуктах, таких как слабоалкогольные и безалкогольные напитки, продукты из плодов и овощей, а также в продукции со сниженной калорийностью или без добавления сахара¹.

Подсластители вошли в пищевую промышленность еще в 1800-х годах и теперь являются неотъемлемыми компонентами многих продуктов питания. Особую популярность данная группа пищевых добавок приобрела вследствие распространения среди населения развитых стран такого заболевания, как диабет. Аспартам является одним из популярных искусственных подсластителей [2]. Согласно официальной оценке ВОЗ, аспартам полностью безопасен для употребления в рекомендуемой суточной дозе 40 мг/кг веса тела [3] — несмотря на это, в научной литературе регулярно публикуются исследования, связанные с изучением токсического потенциала этого подсластителя.

Считается, что аспартам не обладает генотоксичной активностью [4], однако известны данные, что метаболиты этого соединения могут обладать канцерогенными свойствами [5]. Кроме этого, было показано, что частое и постоянное употребление аспартама может вызвать различные проблемы со здоровьем, такие как судороги, аллергия, одышка, головные боли, перепады настроения и рак [6]. При оценке влияния аспартама на гистологическую структуру плаценты у взрослых крыс-альбиносов было отмечено значительное снижение средней массы плаценты и средней ее толщины. Также были выявлены многочисленные изменения в структуре клеток плаценты и плода [7]. Проявление физиологической токсичности аспартама также может быть обусловлено продуктами его метаболизма, в частности метанолом. Так, было проведено исследование длительного введения (90 дней) аспартама в суточной дозе 40 мг/кг массы тела самцов крыс-альбиносов. По итогам эксперимента было показано, что у животных наблюдалось заметное снижение обучаемости, были выявлены изменения в пространственной ориентации и ослабление памяти. В тканях мозга животных также было обнаружено снижение уровня фосфорилирования сигнального пути NMDAR1–CaMKII–ERK/CREB,

связанного с ухудшением памяти. Этот эффект может быть вызван негативным влиянием метанола [8]. В другой работе с проведением эксперимента на крысах было продемонстрировано, что аспартам в дозах ниже порога допустимого суточного потребления может быть причиной значительной дисфункции эндотелия сосудов, тем самым значительно повысить кардиометаболический риск [9].

Сорбиновая кислота часто применяется в качестве ингибитора роста микроорганизмов, ответственных за порчу продуктов питания [10]. Тем не менее были опубликованы данные об ингибирующем влиянии сорбиновой кислоты на биохимические реакции в процессе активированного иммунного ответа в культуре клеток крови человека [11]. Было продемонстрировано, что обработка сорбатом калия значительно увеличивает частоту хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови человека в концентрации 500 и 1000 мкг/мл; в этом процессе повышался и сестринский хроматидный обмен при 250, 500, 1000 мкг/мл в течение 24 часов, а также 125, 250, 500, 1000 мкг / мл в течение 48 часов по сравнению с контролем [12].

Как уже было отмечено ранее, фокус внимания в последние десятилетия смещается на оценку совместных эффектов воздействия пищевых добавок на метаболические процессы в организме, так как их комбинации могут вызывать аддитивные, синергетические и антагонистические эффекты. Например, при тестировании смеси глутамата натрия (8 мг/кг) и аспартама (32 мг/кг) на мышцах-альбиносах было зафиксировано значительное снижение концентрации нейротрансмиттеров (дофамина и серотонина) в головном мозге, повышался уровень окислительного стресса, тогда как при индивидуальной обработке этими соединениями подобные эффекты не наблюдались [13]. В другой работе на ракообразных *Artemia salina* была оценена токсичность трех пищевых красителей (кармуазина, желтого «солнечный закат», синего «блестящего») и аспартама [14]. При тестировании бинарных комбинаций красителей с аспартамом была зафиксирована самая низкая полулетальная концентрация (42 мг/л) с желтым «солнечный закат», а самая высокая — с синим «блестящим» (88 мг/л). Тогда как при индивидуальной обработке животных красителями, наоборот, кармуазин оказался более токсичным (40 мг/л) по сравнению с желтым красителем (81 мг/л). Было проведено исследование цитотоксичности аспартама и сорбата калия на клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 [15]. Эти клетки по функциональным характеристикам аналогичны нормальным гепатоцитам, поэтому их используют в качестве моделей для оценки различных химических соединений. Оказалось, что при обработке этих клеток аспартамом и сорбатом калия был обнаружен негативный синергический эффект в отношении таких показателей, как уровень пролиферации, метаболической активности, образования активных форм кислорода, целостности плазматической мембраны и ДНК. В другой работе были рассмотрены эффекты совместного воздействия сорбиновой и бензойной кислоты на корни лука репчатого [16]. Было зафиксировано, что влияние консервантов на прирост биомассы корней и накопление в них МДА носило антагонистический характер в дозах смеси до 50 мг/л. Взаимовлияние этих консервантов на показатели пролиферативной активности и частоты патологий митоза

¹ ТР ТС 029/2012 «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств» (с изменениями на 18 сентября 2014 года), принят Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 20 июля 2012 года N58.

² Кодекс Алиментариус. Маркировка пищевых продуктов. Полные тексты К 57 / Пер. с англ., ФАО, ВОЗ — М.: Издательство «Весь Мир», 2006. — 62 с.

в клетках апикальной меристемы определялось как синергетическое. Следует отметить, что биотестирование на моделях растений является высокочувствительным и простым методом оценки токсичных эффектов пищевых добавок [17,18]. Важно, что этот подход позволяет исследовать механизмы детоксикации и метаболизма различных соединений в наиболее приближенном к организму человека виде, не используя лабораторных животных. Поэтому цель нашей работы состояла в оценке характера комбинированного воздействия смеси сорбиновой кислоты и аспартама на прирост биомассы, клеточный уровень активности ферментов перекисного окисления липидов, природу и частоту пролиферативных и цитогенетических нарушений в корнях *Allium cepa*.

2. Материалы и методы

В работе использовали сорбиновую кислоту (Thermo Fisher Scientific, США) и аспартам (Thermo Fisher Scientific, США), а также луковицы *Allium cepa* L. сорта «Штутгартен» одинакового размера (1,5–2 см в диаметре). Перед обработкой пищевыми добавками луковицы инкубировались в бутилированной воде течение двух суток в термостате (25 °С), затем отбирались образцы с максимальным количеством корней и длиной не менее 1 см. На этапе отбора после прощипывания фиксировалась средняя масса прироста корней в течение указанного периода. Инкубацию корней в водных растворах пищевых добавок проводили в течение двух суток. В качестве отрицательного контроля использовали воду. Уровень липидного окисления определяли по концентрации МДА в корнях лука [19]. Для цитологического анализа корни фиксировались в растворе Кларка (96% этилового спирта и ледяной уксусной кислоты, 3:1). Затем образцы отмывали в дистиллированной воде от раствора Кларка и помещали в 2% раствор ацетоорсеина в уксусной кислоте. Для длительного хранения корней был использован 70% раствор этилового спирта. Анализ моментальных давленных препаратов осуществлялся с помощью светового микроскопа Axioskop 40, Zeiss. Препараты просматривались по индивидуальному Z-образному маршруту для исключения повторного учета одних и тех же клеток. По каждому варианту опыта было просмотрено и учтено порядка 10 000 клеток.

Статистическую обработку результатов проводили в программах Microsoft Excel и Statistica (v. 12). Статистический анализ данных осуществляли двухфакторным дисперсионным анализом (ANOVA) с оценкой попарных различий с помощью критерия Тьюки.

3. Результаты и обсуждение

В данной работе оценивались эффекты совместного воздействия на корни *A. cepa* смесей сорбиновой кислоты и аспартама в концентрациях 50, 100 мг/л и 500, 1000 мг/л, соответственно. Ранее было обнаружено, что при индивидуальной обработке указанные дозы этих добавок вызывали субхронические токсичные эффекты на прирост корней лука [20]. При этом наиболее неблагоприятное воздействие на этот показатель оказывала сорбиновая кислота в дозе 100 мг/л, снижая наполовину прирост массы корней по сравнению с контролем. Как видно из Таблицы 1, при инкубации корней в смесях этих добавок также наблюдалась задержка в приросте корней по сравнению с контролем, однако достоверные различия (более 60%) были зафиксированы только в комбинациях сорбиновой кислоты и аспартама 50/1000 и 100/500 мг/л, соответственно. Согласно результатам дисперсионного анализа, при попарном сравнении влияния каждой из добавок после индивидуальной обработки ими корней и в смеси не было выявлено достоверных различий в эффектах на прирост их массы.

Таблица 1. Прирост массы корней и митотический индекс при воздействии растворов сорбиновой кислот (С) и аспартама (А) в течение двух суток (n = 7)

Table 1. Root mass gain and mitotic index upon exposure to the solutions of sorbic acid (C) and aspartame (A) during two days (n = 7)

Концентрации веществ, мг/л	Прирост массы корней, г/луковицу	Митотический индекс, %
Контроль	0,172 ± 0,028	9,98 ± 0,30
С, 50	0,108 ± 0,024	7,02 ± 0,25
С, 100	0,050 ± 0,016 ^a	1,47 ± 0,12 ^a
А, 500	0,158 ± 0,021	8,01 ± 0,29
А, 1000	0,134 ± 0,043	6,73 ± 0,25
С + А, 50 + 500	0,067 ± 0,015	6,13 ± 0,26
С + А, 50 + 1000	0,053 ± 0,021 ^a	4,21 ± 0,20 ^{ab}
С + А, 100 + 500	0,057 ± 0,018 ^a	1,97 ± 0,14 ^{ac}
С + А, 100 + 1000	0,080 ± 0,026	0,02 ± 0,01 ^{abc}

Примечание: статистически значимые различия ^a – p < 0,05 в сравнении с контролем, ^b – p < 0,05 в сравнении с СК в индивидуальной концентрации (50 и 100 мг/л), ^c – p < 0,05 в сравнении с аспартамом в индивидуальной концентрации (500 и 1000 мг/л).

Значение митотического индекса значимо понижалось во всех образцах после инкубации в смесях добавок по сравнению с контролем вплоть до полной остановки клеточного деления, кроме комбинации сорбиновой кислоты и аспартама в концентрациях 50/500 мг/л (Таблица 1). При этом эффект воздействия добавок на этот показатель в случае их присутствия в составе смеси оказывался более негативным, чем при обработке в монорежиме в аналогичных концентрациях.

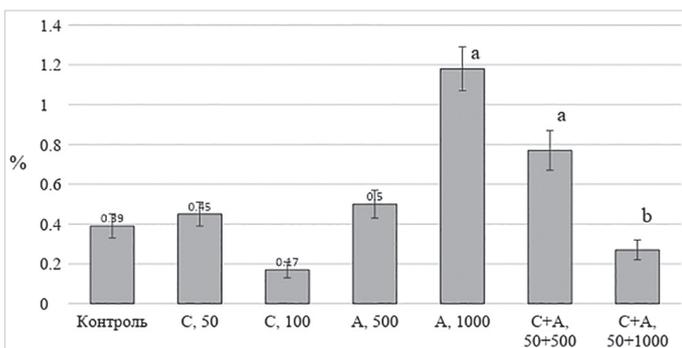
Полученные данные также были проанализированы с помощью двухфакторного дисперсионного анализа на основе расчета количественного значения F-критерия Фишера. Были оценены реакции корней лука (прирост массы и митотическая активность клеток меристемы) на воздействие таких факторов, как сорбиновая кислота и аспартам. Как видно из Таблицы 2, на прирост массы корней оказывала влияние только сорбиновая кислота, тогда как взаимодействие данных факторов было не существенно. На митотический индекс влияли оба фактора, но ведущая роль вновь принадлежала сорбиновой кислоте. Уровень пролиферации зависел и от эффекта взаимодействия сорбиновой кислоты и аспартама.

Таблица 2. Результаты двухфакторного дисперсионного анализа для оценки показателей растительного биотестирования (приведено значение F-критерия Фишера)

Table 2. Results of two-way ANOVA for assessment of the indicators of plant biotests (F-values are given)

Показатель биотеста	Источник варьирования					
	Сорбиновая кислота (dF = 2)		Аспартам (dF = 2)		Взаимодействие факторов (dF = 4)	
	F	p	F	p	F	p
Прирост массы корней	12,0	< 0,001	0,6	0,573	0,9	0,494
Митотический индекс	421,0	< 0,001	77,2	< 0,001	31,8	< 0,001

Сравнительная оценка уровня хромосомных aberrаций проводилась в образцах со значением митотического индекса не ниже 2, чтобы исключить данные, которые были обусловлены не снижением доли хромосомных aberrаций, а отсутствием достаточного количества делящихся клеток в меристеме корней (Рисунок 1). В этой связи интересно отметить, что максимальное достоверное повышение уровня



Примечание: вертикальные планки погрешностей обозначают величину ошибки доли, буквами обозначены статистически значимые различия ^a — $p < 0,05$ в сравнении с контролем, ^b — $p < 0,05$ в сравнении с аспартамом в индивидуальной концентрации (500 и 1000 мг/л).

Рисунок 1. Уровень хромосомных aberrаций (%) в условиях биотестирования при воздействии растворов сорбиновой кислоты (С, мг/л) и аспартама (А, мг/л) в течение двух суток

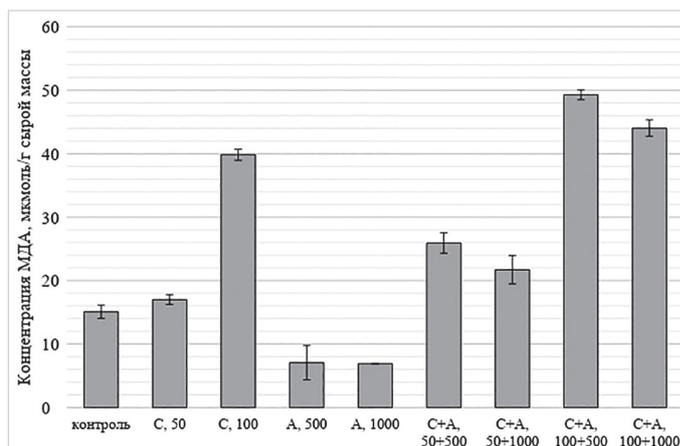
Figure 1. Level of chromosomal aberrations (%) in biotests upon exposure to the solutions of sorbic acid (C, mg/l) and aspartame (A, mg/l) during two days

хромосомных aberrаций по сравнению с контролем, как при индивидуальной обработке добавками, так и их смесей, было зафиксировано после воздействия аспартамом в дозе 1000 мг/л. При этом генотоксичный эффект не был зафиксирован при инкубации корней в смеси 50/1000 мг/л сорбиновой кислоты и аспартама.

При исследовании потенциальной токсичности компонентов пищевых матриц все чаще регистрируются показатели активности окислительного стресса [21], например, уровень продукции МДА как индикатор процесса перекисного окисления липидов. Так, известно, что при обработке корней лука сорбиновой кислотой дозозависимо в несколько раз повышался уровень МДА [20]. Насколько нам известно, это первые эксперименты, в которых была изучена динамика генерации биомаркера липидного окисления в условиях Allium-теста после воздействия аспартама. Оказалось, что после обработки корней лука этим подсластителем в концентрациях 500 и 1000 мг/л уровень МДА снижался вдвое по сравнению с контролем (Рисунок 2). Однако после инкубации корней в смесях этих добавок антагонистического эффекта обнаружено не было, так как присутствие аспартама не приводило к снижению уровня МДА.

4. Заключение

Производители постоянно расширяют список пищевых синтетических добавок, поэтому важным аспектом безопасности переработанных продуктов питания является контроль их состава. Несмотря на принятые регламенты использования указанных добавок, вопрос о возможных негативных последствиях их употребления для здоровья человека остается открытым. Эти риски могут быть обусловлены чрезмерным употреблением пищевых добавок в составе



Примечание: вертикальные планки погрешностей обозначают величину стандартного отклонения.

Рисунок 2. Концентрация МДА в корнях лука репчатого *A. cepa* при добавлении сорбиновой кислоты (С, мг/л) и аспартама (А, мг/л), и их смесей

Figure 2. MDA concentration in the *A. cepa* roots upon addition of sorbic acid (C, mg/l), aspartame (A, mg/l) and their mixtures

определенных продуктов, их способностью вызывать как аллергические, так и нежелательные адаптационные реакции. Особая озабоченность научного сообщества связана с продуктами, в состав которых входят несколько пищевых добавок в связи с возможностью проявления аддитивного и синергетического эффекта токсичности, так как для большинства из них не предусмотрены нормы их совместного содержания в составе одного вида продукции. Поэтому особую актуальность приобретают исследования, направленные на изучение механизмов воздействия комбинаций пищевых добавок в условиях биотестирования.

В настоящем исследовании были обнаружены различия в воздействии на физиологические, биохимические, цитологические и генетические характеристики корней *A. cepa* после индивидуальных обработок в субхронических дозах сорбиновой кислотой и аспартамом, а также в смесях этих пищевых добавок. Основные эффекты совместного влияния этих добавок были выявлены при анализе статистических данных по пролиферативной активности клеток меристемы. Оказалось, что при попарном сравнении влияния каждой из добавок после индивидуальной обработки ими корней и в смеси, более низкие достоверные значения митотического индекса были отмечены при совместном воздействии этих соединений. Кроме этого было продемонстрировано, что взаимодействие таких пищевых добавок, как сорбиновая кислота и аспартам, значимо влияло на активность пролиферации. Часто в состав продуктов питания входят более двух добавок, поэтому целесообразны дальнейшие исследования по выявлению эффектов комбинированного воздействия возможных сочетаний этих соединений для конкретных видов пищевой продукции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- García-Jiménez, J. F., Valencia, M. C., Capitán-Vallvey, L. F. (2007). Simultaneous determination of antioxidants, preservatives and sweetener additives in food and cosmetics by flow injection analysis coupled to a monolithic column. *Analytica Chimica Acta*, 594(2), 226–233. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2007.05.040>
- Chattopadhyay, S., Raychaudhuri, U., Chakraborty, R. (2014). Artificial sweeteners — A review. *Journal of Food Science and Technology*, 51(4), 611–621. <https://doi.org/10.1007/s13197-011-0571-1>
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). (2013). Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E951) as a food additive. *EFSA Journal*, 11(12), Article 3496. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3496>
- Wikoff, D. S., Chappell, G. A., Fitch, S., Doepker, C. L., Borghoff, S. J. (2020). Lack of potential carcinogenicity for aspartame — systematic evaluation and integration of mechanistic data into the totality of the evidence. *Food and Chemical Toxicology*, 135 Article 110866. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110866>
- Carocho, M., Morales, P., Ferreira, I. C. F. R. (2017). Sweeteners as food additives in the XXI century: A review of what is known, and what is to come. *Food and Chemical Toxicology*, 107, 302–317. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.06.046>

6. Soffritti, M., Belpoggi, F., Tibaldi, E., Esposti, D. D., Lauriola, M. (2007). Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. *Environmental Health Perspectives*, 115(9), 1293–1297. <https://doi.org/10.1289/ehp.10271>
7. Shalaby, A. M., Ibrahim, M. A. A. H., Aboregela, A. M. (2019). Effect of aspartame on the placenta of adult albino rat. A histological and immunohistochemical study. *Annals of Anatomy*, 224, 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2019.04.007>
8. Iyaswamy, A., Kammella, A. K., Thavasimuthu, C., Wankupar, W., Dapkupar, W., Shanmugam, S. et al. (2018). Oxidative stress evoked damages leading to attenuated memory and inhibition of NMDAR–CaMKII–ERK/CREB signalling on consumption of aspartame in rat model. *Journal of Food and Drug Analysis*, 26(2), 903–916. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2017.11.001>
9. Risdon, S., Meyer, G., Marziou, A., Riva, C., Roustit, M., Walther, G. (2020). Artificial sweeteners impair endothelial vascular reactivity: Preliminary results in rodents. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 30(5), 843–846. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.01.014>
10. de Jesus, J. H. F., Szilágyi, I. M., Regdon, G., Jr., Cavalheiro, E. T. G. (2021). Thermal behavior of food preservative sorbic acid and its derivatives. *Food Chemistry*, 337, Article 127770. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127770>
11. Winkler, C., Frick, B., Schroecksnadel, K., Schennach, H., Fuchs, D. (2006). Food preservatives sodium sulfite and sorbic acid suppress mitogen-stimulated peripheral blood mononuclear cells. *Food and Chemical Toxicology*, 44(12), 2003–2007. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.06.019>
12. Mamur, S., Yüzbaşıoğlu, D., Ünal, F., Yilmaz, S. (2010). Does potassium sorbate induce genotoxic or mutagenic effects in lymphocytes? *Toxicology in Vitro*, 24(3), 790–794. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.12.021>
13. Abu-Taweel, G. M., A., Z. M., Ajarem, J. S., & Ahmad, M. (2014). Cognitive and biochemical effects of monosodium glutamate and aspartame, administered individually and in combination in male albino mice. *Neurotoxicology and Teratology*, 42, 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2014.02.001>
14. Vakili-Saatloo, N., Sadighara, P., Jahed-Khaniki, G., Ebrahimi, N., Nabizadeh, S. (2015). Evaluating the interaction effects of using common synthetic food dyes and aspartame by *Artemia salina* toxicity test. *Journal of Food Safety and Hygien*, 1(1), 13–17.
15. Qu, D., Jiang, M., Huang, D., Zhang, H., Feng, L., Chen, Y. et al. (2019). Synergistic effects of the enhancements to mitochondrial ROS, p53 activation and apoptosis generated by aspartame and potassium sorbate in HepG2 cells. *Molecules*, 24(3), Article 457. <https://doi.org/10.3390/molecules24030457>
16. Зайцева, М. В., Сураева, Н. М., Самойлов, А. В., Курбанова, М. Н., Столбова, В. В. (2020). Эффекты комбинированного воздействия на корни *Allium cepa* потенциальных загрязнителей окружающей среды бензойной и сорбиновой кислот. *Проблемы агрохимии и экологии*, 4, 56–62. <https://doi.org/10.26178/AE.2020.54.71.009>
17. Türkoğlu, S. (2008). Evaluation of genotoxic effects of sodium propionate, calcium propionate and potassium propionate on the root meristem cells of allium cepa. *Food and Chemical Toxicology*, 46(6), 2035–2041. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.01.043>
18. Koç, K., Pandir, D. (2018). All aspect of toxic effect of brilliant blue and sunset yellow in allium cepa roots. *Cytotechnology*, 70(1), 449–463. <https://doi.org/10.1007/s10616-017-0161-9>
19. Zhang, H., Jiang, Y., He, Z., Ma, M. (2005). Cadmium accumulation and oxidative burst in garlic (*Allium sativum*). *Journal of Plant Physiology*, 162(9), 977–984. <https://doi.org/10.1016/j.jplph.2004.10.001>
20. Samoylov, A. V., Suraeva, N. M., Zaytseva, M. V., Rachkova, V. P., Kurbanova, M. N., Petrov, A. N. (2020). Comparative assessment of sorbic and benzoic acid via express biotest. *Foods and Raw Materials*, 8(1), 125–133. <https://doi.org/10.21603/2308-4057-2020-1-125-133>
21. Samoylov, A. V., Suraeva, N. M., Zaytseva, M. V., Rachkova, V. P., Kurbanova, M. N., Belozherov, G. A. (2020). Toxicity of apple juice and its components in the model plant system. *Foods and Raw Materials*, 8(2), 321–328. <https://doi.org/10.21603/2308-4057-2020-2-321-328>

REFERENCES

1. García-Jiménez, J. F., Valencia, M. C., Capitán-Vallvey, L. F. (2007). Simultaneous determination of antioxidants, preservatives and sweetener additives in food and cosmetics by flow injection analysis coupled to a monolithic column. *Analytica Chimica Acta*, 594(2), 226–233. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2007.05.040>
2. Chattopadhyay, S., Raychaudhuri, U., Chakraborty, R. (2014). Artificial sweeteners — A review. *Journal of Food Science and Technology*, 51(4), 611–621. <https://doi.org/10.1007/s13197-011-0571-1>
3. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). (2013). Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E951) as a food additive. *EFSA Journal*, 11(12), Article 3496. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3496>
4. Wikoff, D. S., Chappell, G. A., Fitch, S., Doepker, C. L., Borghoff, S. J. (2020). Lack of potential carcinogenicity for aspartame — systematic evaluation and integration of mechanistic data into the totality of the evidence. *Food and Chemical Toxicology*, 135 Article 110866. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110866>
5. Carocho, M., Morales, P., Ferreira, I. C. F. R. (2017). Sweeteners as food additives in the XXI century: A review of what is known, and what is to come. *Food and Chemical Toxicology*, 107, 302–317. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.06.046>
6. Soffritti, M., Belpoggi, F., Tibaldi, E., Esposti, D. D., Lauriola, M. (2007). Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. *Environmental Health Perspectives*, 115(9), 1293–1297. <https://doi.org/10.1289/ehp.10271>
7. Shalaby, A. M., Ibrahim, M. A. A. H., Aboregela, A. M. (2019). Effect of aspartame on the placenta of adult albino rat. A histological and immunohistochemical study. *Annals of Anatomy*, 224, 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2019.04.007>
8. Iyaswamy, A., Kammella, A. K., Thavasimuthu, C., Wankupar, W., Dapkupar, W., Shanmugam, S. et al. (2018). Oxidative stress evoked damages leading to attenuated memory and inhibition of NMDAR–CaMKII–ERK/CREB signalling on consumption of aspartame in rat model. *Journal of Food and Drug Analysis*, 26(2), 903–916. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2017.11.001>
9. Risdon, S., Meyer, G., Marziou, A., Riva, C., Roustit, M., Walther, G. (2020). Artificial sweeteners impair endothelial vascular reactivity: Preliminary results in rodents. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 30(5), 843–846. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.01.014>
10. de Jesus, J. H. F., Szilágyi, I. M., Regdon, G., Jr., Cavalheiro, E. T. G. (2021). Thermal behavior of food preservative sorbic acid and its derivatives. *Food Chemistry*, 337, Article 127770. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127770>
11. Winkler, C., Frick, B., Schroecksnadel, K., Schennach, H., Fuchs, D. (2006). Food preservatives sodium sulfite and sorbic acid suppress mitogen-stimulated peripheral blood mononuclear cells. *Food and Chemical Toxicology*, 44(12), 2003–2007. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.06.019>
12. Mamur, S., Yüzbaşıoğlu, D., Ünal, F., Yilmaz, S. (2010). Does potassium sorbate induce genotoxic or mutagenic effects in lymphocytes? *Toxicology in Vitro*, 24(3), 790–794. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.12.021>
13. Abu-Taweel, G. M., A., Z. M., Ajarem, J. S., & Ahmad, M. (2014). Cognitive and biochemical effects of monosodium glutamate and aspartame, administered individually and in combination in male albino mice. *Neurotoxicology and Teratology*, 42, 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2014.02.001>
14. Vakili-Saatloo, N., Sadighara, P., Jahed-Khaniki, G., Ebrahimi, N., Nabizadeh, S. (2015). Evaluating the interaction effects of using common synthetic food dyes and aspartame by *Artemia salina* toxicity test. *Journal of Food Safety and Hygien*, 1(1), 13–17.
15. Qu, D., Jiang, M., Huang, D., Zhang, H., Feng, L., Chen, Y. et al. (2019). Synergistic effects of the enhancements to mitochondrial ROS, p53 activation and apoptosis generated by aspartame and potassium sorbate in HepG2 cells. *Molecules*, 24(3), Article 457. <https://doi.org/10.3390/molecules24030457>
16. Zaitseva, M. V., Suraeva, N. M., Samoilov, A. V., Kurbanova, M. N., Stolbova, V. V. (2020). Effects of a combined action on the roots of the plant biotester *Allium cepa* of potential environmental pollutants benzoic and sorbic acids. *Problemy Agrokhimii i Ekologii*, 4, 56–62. <https://doi.org/10.26178/AE.2020.54.71.009>
17. Türkoğlu, S. (2008). Evaluation of genotoxic effects of sodium propionate, calcium propionate and potassium propionate on the root meristem cells of allium cepa. *Food and Chemical Toxicology*, 46(6), 2035–2041. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.01.043>
18. Koç, K., Pandir, D. (2018). All aspect of toxic effect of brilliant blue and sunset yellow in allium cepa roots. *Cytotechnology*, 70(1), 449–463. <https://doi.org/10.1007/s10616-017-0161-9>
19. Zhang, H., Jiang, Y., He, Z., Ma, M. (2005). Cadmium accumulation and oxidative burst in garlic (*Allium sativum*). *Journal of Plant Physiology*, 162(9), 977–984. <https://doi.org/10.1016/j.jplph.2004.10.001>
20. Samoylov, A. V., Suraeva, N. M., Zaytseva, M. V., Rachkova, V. P., Kurbanova, M. N., Petrov, A. N. (2020). Comparative assessment of sorbic and benzoic acid via express biotest. *Foods and Raw Materials*, 8(1), 125–133. <https://doi.org/10.21603/2308-4057-2020-1-125-133>
21. Samoylov, A. V., Suraeva, N. M., Zaytseva, M. V., Rachkova, V. P., Kurbanova, M. N., Belozherov, G. A. (2020). Toxicity of apple juice and its components in the model plant system. *Foods and Raw Materials*, 8(2), 321–328. <https://doi.org/10.21603/2308-4057-2020-2-321-328>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ	AUTHOR INFORMATION
Принадлежность к организации	Affiliation
<p>Зайцева Мария Вячеславовна — младший научный сотрудник, лаборатория качества и безопасности пищевой продукции, Всероссийский научно-исследовательский институт технологии консервирования 142703, Россия, Московская область, г. Видное, ул. Школьная, 78 Тел.: +7-495-541-87-00 E-mail: mascha.zajtseva2014@yandex.ru https://orcid.org/0000-0002-6624-883X</p>	<p>Mariya V. Zaytseva, junior researcher, Laboratory of quality and safety of food products, Russian Research Institute of Canning Technology 78, Shkolnaia Str., 142703, Vidnoe, Moscow region, Russia Tel.: +7-495-541-87-00 E-mail: mascha.zajtseva2014@yandex.ru https://orcid.org/0000-0002-6624-883X</p>
<p>Сураева Наталья Михайловна — доктор биологических наук, главный научный сотрудник, лаборатория качества и безопасности пищевой продукции, Всероссийский научно-исследовательский институт технологии консервирования 142703, Россия, Московская область, г. Видное, ул. Школьная, 78 Тел.: +7-495-541-87-00 E-mail: nsuraeva@yandex.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0144-8128 * автор для контактов</p>	<p>Natal'ya M. Suraeva, doctor of biological sciences, Laboratory of quality and safety of food products, Russian Research Institute of Canning Technology 78, Shkolnaia Str., 142703, Vidnoe, Moscow region, Russia Tel.: +7-495-541-87-00 E-mail: nsuraeva@yandex.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0144-8128 * corresponding author</p>
<p>Самойлов Артем Владимирович — кандидат биологических наук, директор, Всероссийский научно-исследовательский институт технологии консервирования 142703, Россия, Московская область, г. Видное, ул. Школьная, 78 Тел.: +7-495-541-87-00 E-mail: molgen@vniitek.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5655-174X</p>	<p>Artem V. Samoilov, candidate of biological sciences, Director, Russian Research Institute of Canning Technology 78, Shkolnaia Str., 142703, Vidnoe, Moscow region, Russia Tel.: +7-495-541-87-00 E-mail: molgen@vniitek.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5655-174X</p>
Критерии авторства	Contribution
<p>Авторы в равных долях имеют отношение к написанию рукописи и одинаково несут ответственность за плагиат.</p>	<p>Authors equally relevant to the writing of the manuscript, and equally responsible for plagiarism.</p>
Конфликт интересов	Conflict of interest
<p>Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.</p>	<p>The authors declare no conflict of interest.</p>